

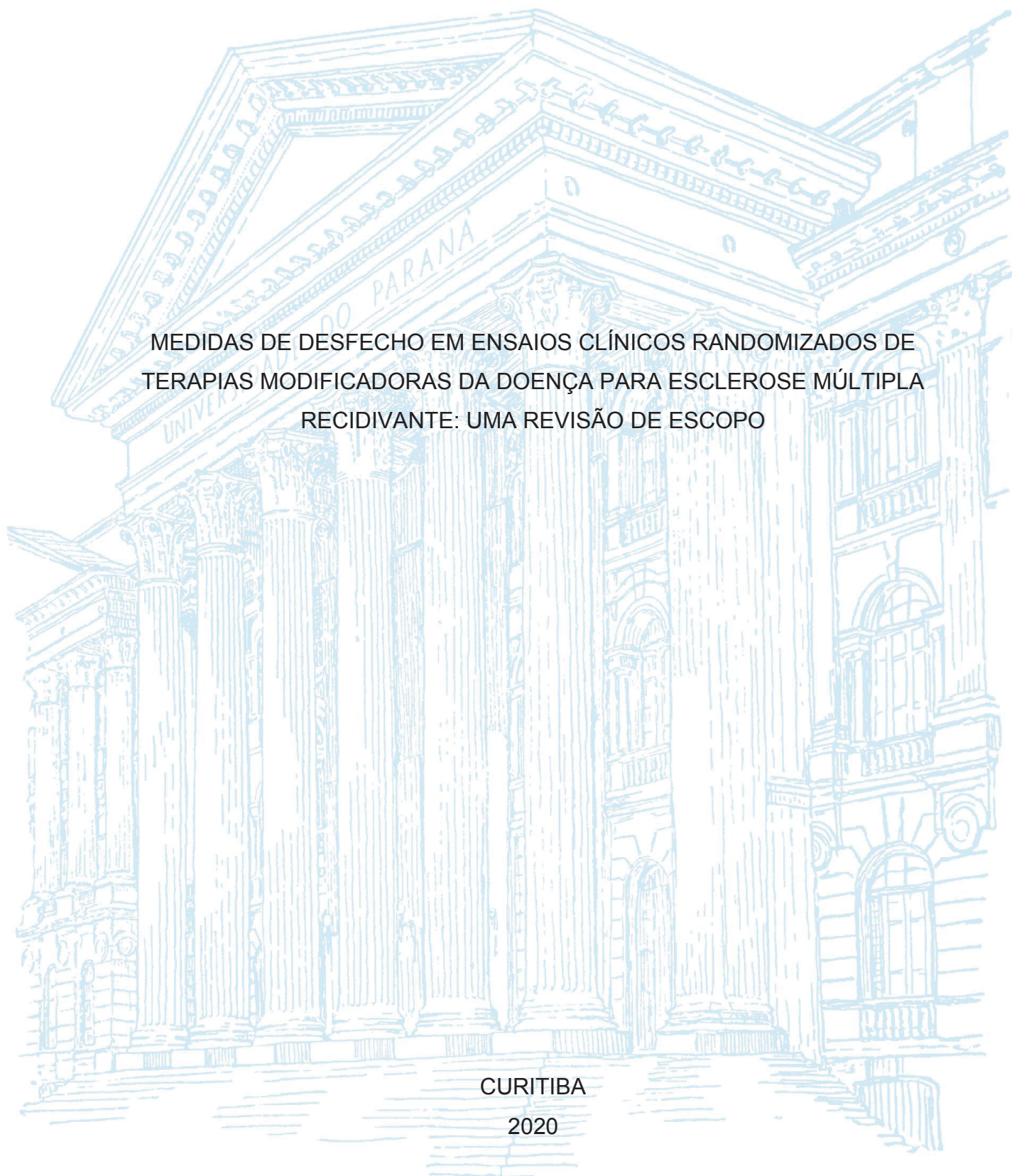
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MAGDA LAÍSE OLIVEIRA

MEDIDAS DE DESFECHO EM ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DE
TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA
RECIDIVANTE: UMA REVISÃO DE ESCOPO

CURITIBA

2020



MAGDA LAÍSE OLIVEIRA

MEDIDAS DE DESFECHO EM ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DE
TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA
RECIDIVANTE: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Astrid Wiens Souza

Coorientadora: Dra. Rosa Camila Lucchetta

CURITIBA

2020

Oliveira, Magda Laise

Medidas de desfecho em ensaios clínicos randomizados de terapias modificadoras da doença para esclerose múltipla recidivante: uma revisão de escopo [recurso eletrônico] / Magda Laise Oliveira – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2020.

Orientadora: Profa. Dra. Astrid Wiens Souza

Coorientadora: Dra. Rosa Camila Lucchetta

1. Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente. 2. Medidas de Associação, Exposição, Risco ou Desfecho. 3. Resultado do Tratamento. 4. Medidas de Resultados Relatados pelo Paciente. I. Souza, Astrid Wiens. II. Lucchetta, Rosa Camila. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.834




MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA - 42001013102P6

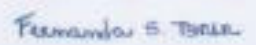
TERMO DE APROVAÇÃO

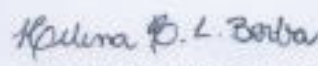
Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MAGDA LAÍSE OLIVEIRA** intitulada: **Medidas de desfecho em ensaios clínicos randomizados de terapias modificadoras da doença para esclerose múltipla recidivante: uma revisão de escopo**, sob orientação da Profa. Dra. **ASTRID WIENS SOUZA**, que após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 04 de Março de 2020.


ASTRID WIENS SOUZA
Presidente da Banca Examinadora


SUZANE VIRTUOSO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO
PARANÁ)


FERNANDA STUMPF TONIN
Avaliador Externo (null)


HELENA HIEMISCH LOBO BORBA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

À minha mãe Salute, pela oportunidade do conhecimento,
À minha irmã Cristina, pelo apoio incondicional,
Ao meu amado Thiago pela compreensão e paciência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me abençoado e iluminado em mais um desafio.

À minha família, pelo apoio e incentivo em todos os momentos da minha vida. Por acreditarem em mim, e não medirem esforços para a concretização dos meus sonhos.

Ao meu amado Thiago, pela compreensão, companheirismo, amor e por acreditar mais em mim do que eu mesma.

À professora e amiga Andrea Conegero, pelo incentivo em retomar os estudos depois de anos e que mesmo com o tempo e com a distância, sempre confiou no meu potencial.

As minhas amigas de longa data, que mesmo distantes, me incentivaram e me apoiaram nessa nova etapa. Contribuíram arduamente com informações que me auxiliaram durante todo o período.

Aos meus colegas de trabalho, pela compreensão diária, em especial aos meus gestores, que me apoiaram durante essa fase.

À Aline de Fátima Bonetti e Fernando Fernandez-Llimós pelas experiências compartilhadas.

À minha co-orientadora Dra. Rosa Camila Lucchetta pela imensurável disponibilidade em compartilhar seus conhecimentos incansavelmente.

À minha orientadora Profa. Dra. Astrid Wiens Souza, por confiar no meu trabalho à distância, pelos ensinamentos, acompanhamento e pela orientação.

“A verdadeira viagem de descobrimento,
não consiste em procurar novas paisagens,
mas em ter novos olhos” (Marcel Proust)

NOTAS DO AUTOR

A presente dissertação foi redigida com algumas ressalvas de formatação:

- Alguns termos e trechos não foram traduzidos do inglês para o português com o risco de modificar o sentido original, conferido pelos autores dos estudos incluídos na revisão de escopo. Tendo em vista que um dos objetivos do presente estudo foi a avaliação da concordância das definições dos desfechos, uma tradução inadequada poderia enviesar a análise do leitor;
- Foi utilizado o sistema ABNT numérico de citação para facilitar a leitura do texto, uma vez que usualmente muitas referências são citadas em estudos do tipo revisão de literatura.

RESUMO

Numerosos estudos avaliam terapias modificadoras da doença (TMDs) em pacientes com esclerose múltipla recidivante (EMR). No entanto, há heterogeneidade na mensuração e relato dos desfechos, que pode ser explicada pela ausência de um conjunto de desfechos principais - *core outcome set* (COS). A escolha do melhor conjunto de desfechos para um determinado estudo pode ser difícil, devido ao grande número de possíveis medidas reportadas na literatura. Por isso uma revisão de escopo (*scoping review*) pode permitir o adequado mapeamento das medidas de desfechos e ferramentas utilizadas para avaliação das TMDs. Assim, essa pesquisa teve como objetivo mapear as medidas de desfechos, respectivas definições, ferramentas de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e subgrupos populacionais avaliados em ensaios clínicos randomizados (ECRs) sobre EMR. Para isso, foi realizada uma *scoping review*, buscando registros em PubMed, Scopus e *The Cochrane Controlled Register of Trials*, e busca manual. Foi realizada uma análise descritiva-quantitativa das medidas de desfechos de eficácia clínica, segurança e ferramentas de QVRS que comparavam TMDs, além das definições e subgrupos populacionais. De 5.476 registros identificados, 226 foram incluídos, o equivalente a 76 estudos. A maioria dos registros compreendeu ECRs pivotais (43%), seguido de ECRs *post-hoc* (38%). Dos estudos incluídos, 89% relataram desfechos de eficácia clínica, 84% de segurança e 29% de ferramentas de QVRS. Foram encontradas 171 medidas diferentes de desfechos, dessas 77 eram de eficácia clínica, 21 de segurança e 30 reportes de QVRS. O desfecho mais reportado foi taxa anualizada de surto (ARR) (84%). Surto, que está presente na maioria das definições de desfecho de eficácia clínica, apresentou 36 variações. Progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas (DPC12) e em 24 semanas (DPC24) foram as definições de medidas de eficácia clínica com mais variações ($n = 10$), seguidas por '*Proportion of patients with no evidence of radiological and clinic disease activity*' (NEDA-CR) ($n = 6$). Dentre os desfechos de segurança, somente nove foram definidos, sendo o mais reportado (94%) proporção de pacientes com ao menos um evento adverso (AES) ($n = 3$). *EuroQoL 5 dimension health utility* (EQ-5D), *EQ-5D visual analogue scale* (VAS) e *Fatigue Severity Scale* (FSS) foram as ferramentas de QVRS mais utilizadas (27% dos estudos). Os subgrupos populacionais foram reportados em 18% de todos os registros, sendo identificadas 26 categorias: status da escala expandida da incapacidade (EDSS) basal foi o classificador mais reportado (73%), no entanto, apenas 36% dos estudos que utilizaram EDSS concordaram no corte utilizado ($EDSS \leq 3,5$ e $> 3,5$). Essa revisão permitiu identificar que não há consenso sobre medidas de desfechos e definições, ferramentas de QVRS e subgrupos populacionais reportados nos estudos para avaliação das TMDs em EMR. Esse mapeamento pode facilitar a tomada de decisão de especialistas quanto à definição de um COS na EMR, em última instância otimizar a coleta e o reporte de um conjunto de dados mínimo essenciais, reduzir as discrepâncias de reporte e permitir a adequada comparação de TMDs e subgrupos populacionais quanto à eficácia, segurança e QVRS.

Palavras-chave: 1. Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente. 2. Medidas de Associação, Exposição, Risco ou Desfecho. 3. Resultado do Tratamento. 4. Medidas de Resultados Relatados pelo Paciente.

ABSTRACT

Numerous studies assess disease-modifying therapies (DMTs) in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS). However, there is heterogeneity in the measurement and reporting of outcomes, which can be explained by the absence of a core outcome set (COS). The selection of the best set of outcomes for a given study can be difficult, given the large number of possible measures available in the literature. For this reason, a scoping review can provide an adequate mapping of the outcome measures and tools used to assess DMTs. Thus, this study aimed to map the outcome measures within their respective definitions, the health-related quality of life (HRQoL) tools, and population subgroups from randomized clinical trials (RCTs) on RMS. A scoping review was performed with searches in PubMed, Scopus and The Cochrane Controlled Register of Trials, and manual search. A descriptive-quantitative analysis of the measures of clinical efficacy outcomes, safety and HRQoL tools, with the respective definitions and population subgroups of studies comparing DMTs was conducted. Of the 5,476 identified records, 226 were included, equivalent to 76 studies. Most records comprised pivotal RCTs (43%), followed by post-hoc RCTs (38%). Of the included studies, 89% reported outcomes on clinical efficacy, 84% on safety and 29% on HRQoL tools. Overall, 171 different outcome measures were found, of these 77 were of clinical efficacy, 21 of safety and 30 reports of HRQoL. The most reported outcome was the annualized relapse rate (84%). Relapse, which is present in most clinical efficacy outcome definitions, showed 36 variations. Progression of confirmed disability at 12 weeks (DPC12) and at 24 weeks (DPC24) were the measures of clinical effectiveness with the most variations in definitions ($n = 10$), followed by 'Proportion of patients with no evidence of radiological and clinic disease activity' (NEDA-CR) ($n = 6$). Among the safety outcomes, only nine were defined in the studies, being the proportion of patients with at least one adverse event (AES) the most reported (94%, $n = 3$). EuroQoL 5 dimension health utility (EQ-5D), EQ-5D visual analogue scale (VAS) and Fatigue Severity Scale (FSS) were the most reported HRQoL tools (27% of the studies). Population subgroups were reported in 18% of all records, with 26 identified categories: baseline EDSS was the most reported classifier (73%), however, only 36% of the studies using EDSS as a classifier agreed on the threshold ($EDSS \leq 3.5$ and > 3.5). This review highlighted the lack of consensus on outcomes and definitions, HRQoL tools and population subgroups reported in studies assessing DMTs in RMS. The map produced by this review can allow expert decision making on the definition of a COS in RMS; optimize data collection and reporting, reduce reporting discrepancies and allow proper comparison of DMTs and subgroups on efficacy, safety, and HRQoL.

Keywords: 1. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2. Measures of Association, Exposure, Risk or Outcome. 3. Treatment Outcome. 4. Patient Reported Outcome Measures.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Padrões de sintomas que definem os subtipos da EM.....	20
Figura 2. Fluxograma de tratamento da EMRR no SUS.	25
Figura 3. Notas explicativas do fluxograma de tratamento da esclerose múltipla no SUS.....	26
Figura 4. Pirâmide Hierárquica de evidência tradicional.	27
Figura 5. Pirâmide Hierárquica de evidência revisada.	28
Figura 6. Comparativos entre revisões sistemáticas e revisões de escopo	30
Figura 7. Processo de seleção dos estudos da revisão (adaptado PRISMA-ScR). ..	43
Figura 8. a) Número de publicações de acordo com desenho do estudo e ano de publicação (n = 247); b) Número de publicações por tipo e por fase (n = 247).....	53
Figura 9. Desfechos de segurança identificados.....	59
Figura 10. Ferramentas de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde identificadas.	62

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Estruturas propostas para desenvolvimento de uma revisão de escopo..	32
Quadro 2. Pergunta de pesquisa estruturada para revisão de escopo.	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão de escopo.	45
Tabela 2. Frequência de desfechos de eficácia clínica em relação ao total de estudos que avaliaram eficácia clínica	56
Tabela 3. Desfechos de eficácia clínica mais reportados de acordo com ano de publicação.	58
Tabela 4. Domínios e critérios que definem surtos.	60
Tabela 5. Reportes de QVRS segundo proporção de citações e cumprimento aos domínios propostos pela WHOQOL-BREF	63
Tabela 6. Subgrupos populacionais mais reportados	65

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AAN	Academia Americana de Neurologistas
AES	Any adverse events
ARR	Taxa anualizada de surto
BDI-II	<i>Beck Depression Inventory second edition score</i>
CENTRAL	<i>The Cochrane Controlled Register of Trials</i>
CIS	<i>Clinically Isolated Syndromes Multiple Sclerosis</i>
COMET	<i>Core Outcome Measures in Effectiveness Trials</i>
COS	<i>Core Outcome Set</i>
COSCA	<i>Outcome Set for Cardiac Arrest</i>
DIC12, 24	<i>Disability improvement confirmed at 12 weeks</i>
DPC 12, 24	<i>Disability progression confirmed at 12 or 24 weeks</i>
EAN	Academia Européia de Neurologia
ECR	Ensaio clínico randomizado
ECTRIMS	Comitê Europeu de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EDSS-I	<i>Expanded Disability Status Scale - improved</i>
EDSS-W	<i>Expanded Disability Status Scale - worsed</i>
EDSS-S	<i>Expanded Disability Status Scale - stable</i>
EM	Esclerose múltipla
EMPP	Esclerose múltipla primária-progressiva
EMR	Esclerose múltipla recidivante
EMRR	Esclerose Múltipla recidivante-remitente
EMSP	Esclerose múltipla secundária-progressiva
EQ-5D	<i>EuroQoL 5 dimension health utility</i>
EQ-5D-VAS	<i>EuroQoL 5 dimension health utility visual analogue scale</i>
FISS	<i>Fatigue Severity Scale</i>
JB1	Instituto Joanna Briggs
MACE	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
MSFC	<i>Multiple sclerosis functional composite</i>
MSIS-29	<i>29-item Multiple Sclerosis Impact Scale</i>
MSQOL-54	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54 questionnaires</i>
NCT	<i>Clinical Trial Number</i>

NEDA-C	<i>Proportion of patients with No Evidence of Clinic Disease Activity</i>
NEDA-CR	<i>Proportion of patients with No Evidence of Radiolical and Clinic Disease Activity</i>
NR / NP	<i>Number of patients for number of relapses categories</i>
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatology</i>
PCC	População, Conceito e Contexto
PCDT	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
p. ex.	Por exemplo
PPR	<i>Proportion or number of patients with relapse</i>
PRIMUS	<i>Patient Reported Outcome indices for Multiple Sclerosis</i>
PRISMA-Scr	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews</i>
PROMs	Medidas de resultado relatadas pelo paciente
PROs	Resultados relatados pelo paciente
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RFP	<i>Relapse free patient</i>
SBE	Saúde baseada em evidência
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TFR	<i>Time to first relapse</i>
TMDs	Terapias modificadoras da doença
TSQM	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - Global Satisfaction subscale score</i>
WHOQOL-BREF	Instrumento abreviado de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde

LISTA DE SÍMBOLOS

¶	Valores convertido de meses para anos
	Dias
&	População Geral
†	Mediana (intervalo interquartil)
**	Mediana (média)
‡	Mediana (variação)
%	Porcetagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 OBJETIVOS	18
1.1.1 Objetivo geral	18
1.1.2 Objetivos específicos.....	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	19
2.2 DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE	21
2.3 TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE	22
2.4 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS	26
2.5 REVISÃO DE ESCOPO	31
2.6 MEDIDAS DE DESFECHOS DE EFICÁCIA, COMPOSTOS, SEGURANÇA E FERRAMENTAS DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE	33
2.7 DESFECHOS E CONJUNTO DE DESFECHOS ESSENCIAIS	35
3 MÉTODOS	37
3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA	38
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	38
3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	39
3.4 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	39
3.5 SÍNTESE E APRESENTAÇÃO DE DADOS.....	40
4 RESULTADOS.....	42
5 DISCUSSÃO	67
6 CONCLUSÃO	76
7 REFERÊNCIAS.....	77
APÊNDICE I – ESTRATÉGIA DE BUSCA	114
APÊNDICE II – REGISTROS EXCLUÍDOS	116
APÊNDICE III – CARACTERÍSTICAS BASAIS DA POPULAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	141
APÊNDICE IV – DOMÍNIOS DEFINIÇÃO DE SURTO (PARTE A)	158
APÊNDICE V- DEFINIÇÕES DE SURTO	162
APÊNDICE VII - DEFINIÇÕES DE MEDIDAS DE DESFECHOS DE EFICÁCIA CLÍNICA.....	165

APÊNDICE VII- DEFINIÇÕES DE MEDIDAS DE DESFECHOS DE SEGURANÇA

169

**APÊNDICE VIII- DEFINIÇÕES DE MEDIDAS DE FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO
DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE 170**

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma condição neurológica crônica e degenerativa associada ao comprometimento neurológico, incapacidade grave e mortalidade prematura de jovens adultos na faixa de 20 a 40 anos de idade.^{1; 2} É a doença progressiva mais comum em todo o mundo nessa faixa da população,³ cerca de 2,3 a 2,5 milhões de pessoas possuíam EM em 2013.^{2, 4}

A doença possui quatro formas de evolução clínica: recidivante-remitente (EMRR), primariamente progressiva (EMPP), primariamente progressiva com surto (EMPP com surto) e secundariamente progressiva (EMSP),⁵ sendo a EMRR a mais frequente, representando 80 a 85% dos novos casos de EM.^{6, 7, 8} A esclerose múltipla recidivante (EMR) engloba as formas EMRR e EMSP com surto, e é caracterizada pelo desenvolvimento intermitente das lesões inflamatórias no cérebro e medula espinhal, resultando nas placas de desmielinização e perda axonal.⁹

A EMRR é caracterizada por sintomas com recidiva sintomáticas em intervalos irregulares, intercalada por períodos de remissão, nos quais há recuperação total ou parcial do paciente.¹⁰ Para reduzir a frequência e a gravidade da recaída, atrasar a progressão da doença, diminuir o número de lesões no sistema nervoso central e manter a qualidade de vida dos pacientes, o tratamento da EMRR deve incluir as terapias modificadoras da doença (TMDs).¹¹

Sendo assim, há na literatura científica numerosos estudos experimentais e observacionais que avaliam as TMDs, por meio de medidas de desfechos primários e secundários, considerando novos conhecimentos adquiridos sobre as diferenças clínicas, radiológicas, genéticas, patológicas e biológicas entre pacientes, avanços no diagnóstico e efeito potencial de novas terapias.¹² O conjunto destes fatores representa um grande desafio no desenho de novos estudos clínicos. Adicionalmente há uma ampla gama de terapias disponíveis, porém com poucas comparações diretas entre elas.¹¹

As variáveis que são monitoradas durante um estudo clínico, a fim de documentar o impacto que determinada intervenção ou exposição tem na saúde de uma população específica, são conhecidas como desfechos em saúde.¹³ No caso da EMR, os exemplos típicos são; taxa anualizada de surto, progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e escala de status de incapacidade expandida.

A análise crítica comparativa das terapias, atualmente, pode ser realizada utilizando meta-análises em rede, desde que os desfechos sejam comparáveis e adequadamente reportados.^{11, 14} No entanto, há uma elevada heterogeneidade na mensuração e reporte dos desfechos, que pode ser explicada pela ausência de um *core outcome set* (COS) (i.e. conjunto de desfechos essenciais) para a EMR em adultos. Um COS pode orientar estudos futuros, contribuindo para a consistência e pertinência dos novos achados, tornando possível que os resultados dos ensaios clínicos sejam combinados e comparados, como por exemplo, o OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*) que já é bem estabelecido e aplicado em pesquisas internacionais há mais de 20 anos e tem desempenhado um papel crítico no desenvolvimento e na validação de medidas de desfechos clínicos e radiográficos na artrite reumatóide, osteoartrite, artrite psoriática, fibromialgia e outras doenças reumáticas.¹⁵

De acordo com o COMET (*Core Outcome Measures in Effectiveness Trials*), o COS é um conjunto mínimo acordado que deve ser selecionado, coletado, medido e relatado em todos os ensaios clínicos de uma determinada condição ou intervenção. Diferentes estratégias podem ser usadas para alcançar esse consenso, incluindo revisão sistemática ou revisão de escopo (*scoping review*), discussões em grupo e pesquisas estruturadas.¹⁶

O desenvolvimento de um COS deve ocorrer de forma colaborativa, com representação adequada dos *stakeholders* (i.e. partes interessadas); como profissionais da área, pacientes, pesquisadores, formuladores de políticas e aqueles que financiam serviços e pesquisas.^{17, 18}

Os revisores sistemáticos relevantes da área devem estar entre os *stakeholders*. São capazes de ajudar em relação à revisão de resultados medidos anteriormente em estudos publicados na área específica e encaminhar ao processo de consenso na perspectiva dos pesquisadores que enfrentam dificuldades com as inconsistências nos resultados da literatura existente.¹⁷

Nesse contexto, a revisão de escopo pode ser uma ótima ferramenta para identificação e mapeamento das evidências disponíveis sobre terapias modificadoras da doença em esclerose múltipla recidivante, a fim de definir os desfechos mais relevantes no processo de recomendação do conjunto de desfechos essenciais e disseminar seu uso nos ensaios clínicos futuros.¹⁹

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Mapear as evidências disponíveis sobre medidas de desfechos, suas definições, ferramentas de qualidade de vida relacionada à saúde e subgrupos populacionais reportados em ensaios clínicos randomizados sobre esclerose múltipla recidivante para auxiliar na elaboração e padronização de um conjunto de desfechos essenciais em ensaios clínicos futuros.

1.1.2 Objetivos específicos

- Reunir evidências sobre medidas de desfechos de eficácia clínica, segurança e ferramentas de qualidade de vida relacionada à saúde, reportados em ensaios clínicos randomizados;
- Listar os desfechos comuns, segundo frequência;
- Elencar definições de desfechos adotadas;
- Identificar os subgrupos populacionais comparados, segundo corte adotado para classificação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória, crônica, imunomediada, que acomete o sistema nervoso central (SNC), na qual os linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ autorreativos, linfócitos B, anticorpos, macrófagos e citocinas são sinergizados na destruição da bainha de mielina dos neurônios e lesionam axônios subjacentes. Todo esse processo ocorre no início da doença e causa inflamação multifocal, desmielinização e perda axonal, ocorrendo o aparecimento de tecido cicatricial em substituição aos neurônios, afetando a capacidade de condução elétrica dos impulsos nervosos, dando origem ao nome EM: múltiplas cicatrizes.²⁰

Uma característica importante da maioria dos pacientes que desenvolvem EM é o curso da doença que envolve períodos de remissão, com função neurológica normal, intercalados por recaídas.²¹ O curso pode ser extremamente variável entre os pacientes e, embora tenham sido feitos avanços significativos no tratamento nos últimos anos, a EM continua sendo uma das causas mais frequentes de incapacidade neurológica em jovens.^{22, 23} A neurodegeneração não é a principal apresentação da EM; no entanto, a maioria dos pacientes portadores dessa doença se converterá em formas progressivas, onde a neurodegeneração resulta em declínio contínuo e aumento gradual da incapacidade.²¹

O evento desmielinizante ou síndrome clinicamente isolada (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*), se apresenta por um único episódio de disfunção neurológica com duração de mais de 24 horas, que pode ser um prelúdio para a EM. Os episódios característicos incluem neurite óptica, lesões solitárias no tronco cerebral e mielite transversa que, quando associadas a alterações na ressonância magnética, resultam em um risco de 30 a 70% de desenvolver EM.²⁴

Os sintomas podem ser variados, dependendo do local da desmielinização. As manifestações clínicas iniciais são parestesias, disestesias, diplopia, ataxia, vertigem, distúrbios no esfíncter urinário e neurite óptica que geralmente desaparecem, mas podem evoluir para dor neuropática crônica. São também frequentes problemas sexuais, constipação e fadiga.⁵

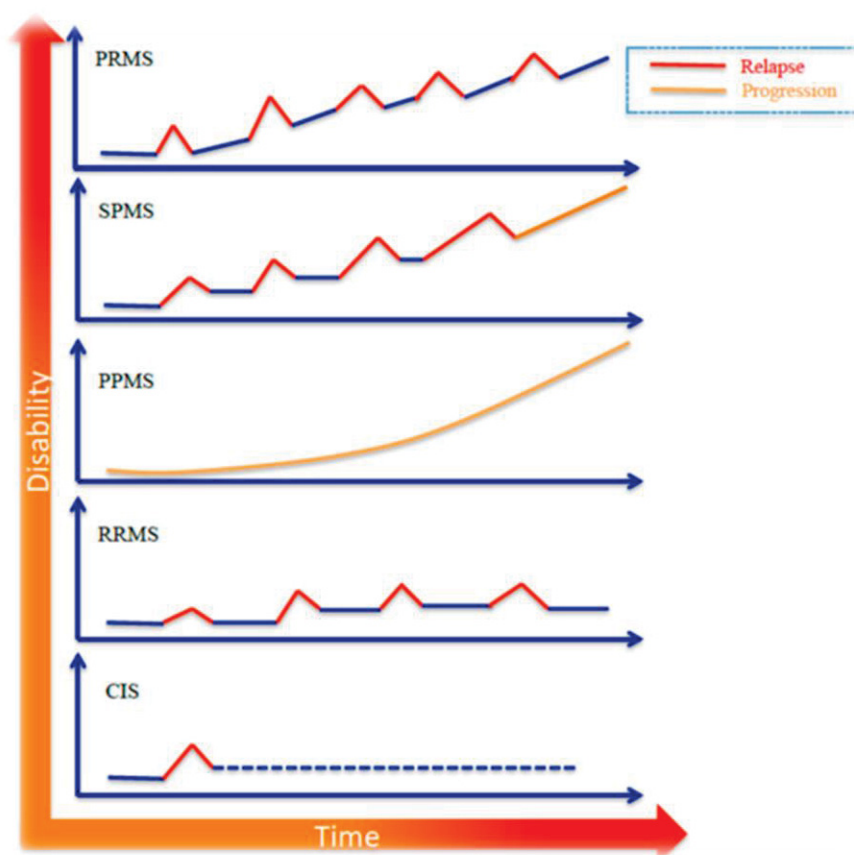
Os períodos de remissão da doença podem ser seguidos de recaídas, definidas por alguns autores como episódios clínicos agudos ou subagudos com anormalidade

neurológica em pelo menos 24 horas. O status da escala expandida da incapacidade (EDSS) quantifica a incapacidade na EM e é comumente aplicado no monitoramento da progressão da doença.²⁵

A doença possui quatro formas de evolução clínica: recidivante-remitente (EMRR), primariamente progressiva (EMPP), primariamente progressiva com surto (EMPP com surto) e secundariamente progressiva (EMSP). A forma mais comum é a EMRR, acometendo 85% de todos os casos no início da doença. A forma EMSP é uma evolução natural da EMRR em 50% dos casos sem tratamento, após 10 anos do diagnóstico. As formas EMPP e EMPP com surto perfazem 10% a 15% de todos os casos (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**)⁵

As formas EMRR e EMSP fazem parte da esclerose múltipla recidivante (EMR) que é caracterizada pelo desenvolvimento intermitente das lesões inflamatórias no cérebro e medula espinal, resultando nas placas de desmielinização e perda axonal.⁹

Figura 1. Padrões de sintomas que definem os subtipos da EM.



Fonte: Lo Sasso, 2019.²⁵

CIS: síndrome clinicamente isolada; RRMS: esclerose múltipla recidivante-remitente; PPMS: esclerose múltipla progressiva primária; SPMS: esclerose múltipla progressiva secundária; PRMS: esclerose múltipla progressiva com surto.

A perda axonal é o principal determinante do acúmulo de incapacidade irreversível (progressiva) como resultado da inflamação durante as fases recorrente e remitente e progressiva da EM, mas também devido à possível neurodegeneração por perda do suporte trófico.²⁴

O início da doença geralmente ocorre na idade adulta jovem, entre 20 e 40 anos. Acomete as mulheres na proporção de duas a três vezes mais do que os homens, e essa diferença parece estar aumentando em algumas áreas do mundo.^{23,}
²⁶ A prevalência média global de EM é de 33 por 100.000 pessoas, variando significativamente entre os diferentes países;^{23, 27} tem uma distribuição mundial, mas é cinco vezes mais comum em regiões temperadas do que em regiões tropicais.²⁸ América do Norte e Europa têm a maior prevalência, com 140 e 108 por 100.000 pessoas, respectivamente, e os países da Ásia e África do Sul possui a menor prevalência, entre 2,2 e 2,1 por 100.000 pessoas respectivamente.^{23, 27} Mesmo assim, ainda existe uma variação regional significativa entre diferentes partes da Ásia (0,77 por 100.000 em Hong Kong; 85,80 por 100.000 no Irã).^{23, 29} Já no Brasil, sua taxa de prevalência é de aproximadamente 15 por 100.000 habitantes.⁵ Independentemente da prevalência, a incidência de EM parece estar aumentando globalmente.^{23, 30}

A causa da EM é desconhecida, mas geralmente, múltiplos fatores genéticos e ambientais;^{23, 26} como fatores sociais, nutrição, exposição à luz solar, exercício, estresse e condições de higiene³¹ determinam o risco da doença, com uma interação complexa que ainda não é totalmente compreendida.^{23, 26} Sendo assim, em indivíduos geneticamente suscetíveis, determinados principalmente pela histocompatibilidade, vários fatores ambientais modificáveis provavelmente desempenham um papel importante para o desenvolvimento da EM.²³ Comparados com as pessoas em geral, os pacientes com EM têm taxa de mortalidade mais alta e expectativa de vida mais curta, de aproximadamente 10 anos após o diagnóstico.^{23, 32}

2.2 DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE

O diagnóstico da EMR é baseado em critérios clínicos, exames neurológicos abrangente, que inclui testes de nervos cranianos (visão, audição, sensação facial, força, deglutição), sensação, reflexos, coordenação, caminhada e equilíbrio,³³ de imagem que evidenciam o acometimento do SNC,^{5, 34} análise do líquido espinhal e exames de sangue³³ que comprovam a exclusão de outras condições inflamatórias,

estruturais ou hereditárias que possam fornecer um quadro clínico com sinais e sintomas semelhantes.²⁴

Para fazer o diagnóstico de EM, o médico necessita; (1) encontrar evidências de danos em pelo menos duas áreas separadas do sistema nervoso central, que incluem o cérebro, medula espinhal e nervos ópticos; (2) encontrar evidências de que os danos ocorreram em momentos diferentes e (3) descartar todos os outros diagnósticos possíveis.³³

Os Critérios McDonald Revisados, publicados em 2017 pelo Painel Internacional sobre o Diagnóstico da Esclerose Múltipla, incluem diretrizes específicas para o uso da ressonância magnética e análise do líquido cefalorraquidiano para acelerar o processo diagnóstico. A ressonância magnética pode ser usada para procurar uma segunda área de dano em uma pessoa que sofreu apenas um ataque (também chamado de recaída ou exacerbação) de sintomas do tipo MS - denominada CIS. A ressonância magnética também pode ser usada para confirmar que o dano ocorreu em dois momentos diferentes. Em algumas circunstâncias, a presença de bandas oligoclonais na análise do líquido cefalorraquidiano de uma pessoa pode ser usada em vez da disseminação a tempo de confirmar o diagnóstico de EM.³³

2.3 TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE

A EM é uma doença incapacitante e o tratamento atual tem como objetivo, abrandar a progressão da doença.¹² Para isso, são utilizados imunomoduladores e imunossupressores, que retardam o desenvolvimento de danos neurológicos relacionados à progressão da incapacidade e reduzem a ocorrência de recidivas.³⁵ Esse tratamento é preconizado apenas para as formas EMRR e EMSP com surto, pois não há evidência de benefício para as demais formas.⁵

Nas últimas duas décadas, houve o desenvolvimento de várias terapias modificadores da doença (TMDs) para EM, com o objetivo de atingir o processo inflamatório da doença e fornecer um exemplo destacado de terapias para distúrbios complexos do sistema nervoso central.²¹

As três gerações de drogas modificadoras de doença que foram desenvolvidas desde 1993 tratam o primeiro estágio da doença, quando a inflamação é predominante.³⁶

O tratamento da EMR visa reduzir a frequência e gravidade dos surtos, atrasar a progressão da doença, diminuir o número de lesões no sistema nervoso central e manter ou melhorar a qualidade de vida dos pacientes.^{7, 14} O tratamento inclui TMDs, como acetato de glatirâmer, alentuzumabe, betainterferonas, cladribina, fingolimode, fumarato de dimetila, natalizumabe, ocrelizumabe, peginterferon, siponimode e teriflunomida.¹¹

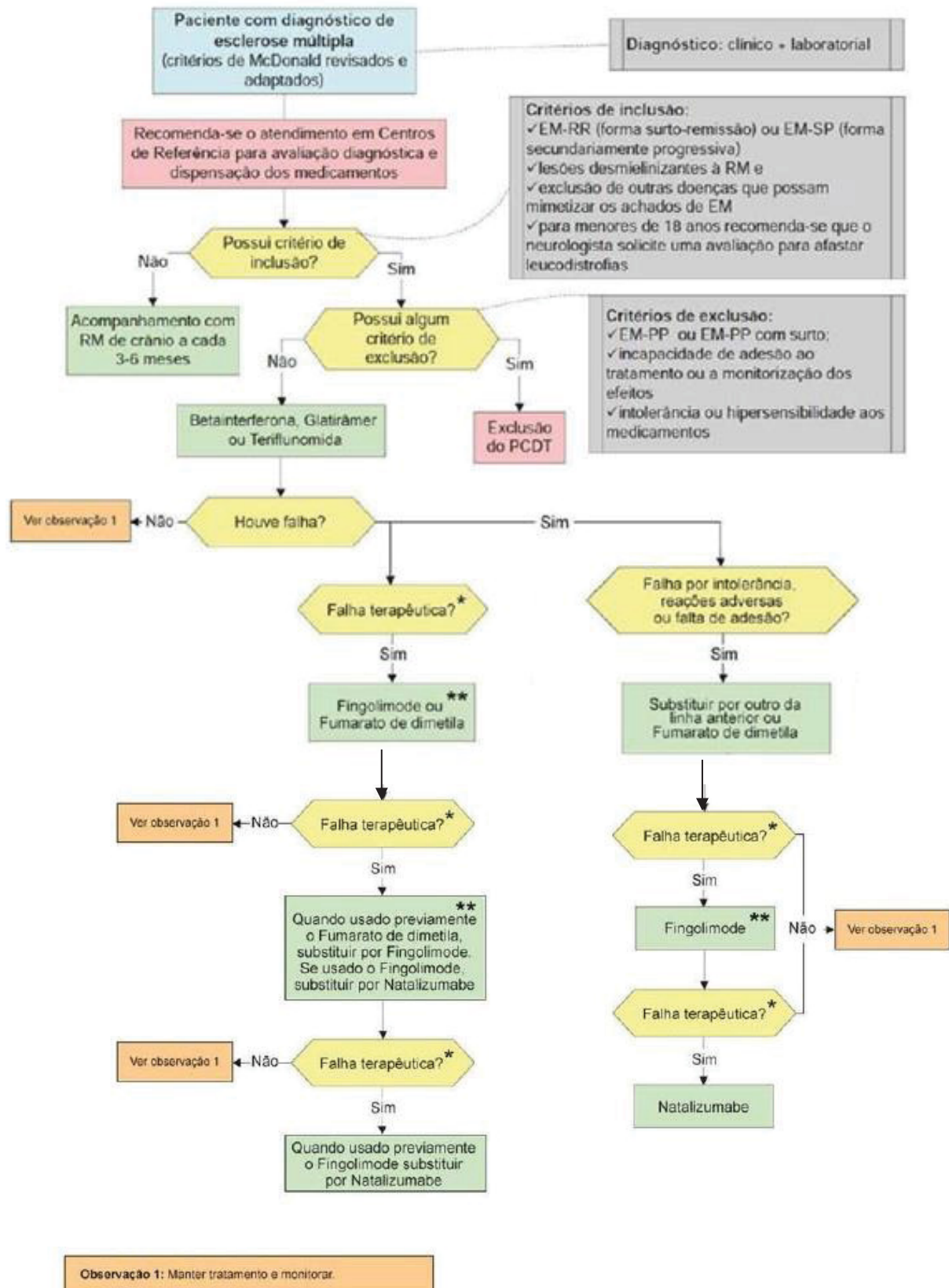
Os resultados relacionados ao tratamento ajudam nos aspectos clínicos, reduzindo o número e a gravidade dos surtos, retardando ou interrompendo a progressão do comprometimento e incapacidade neurológica, bem como reduzindo a formação de novas lesões, o número de lesões cerebrais, a carga total da doença e atrofia cerebral.³⁷

De acordo com as diretrizes publicadas em 2018 pelo Comitê Europeu de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (ECTRIMS) e a Academia Europeia de Neurologia (EAN), recomenda-se escolher os medicamentos disponíveis para EMRR ativa: interferon beta-1b, interferon beta-1a subcutâneo, interferon beta-1a intramuscular, peginterferon beta-1a, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, cladribina, fingolimode, daclizumabe (retirado do mercado pelo fabricante), natalizumabe, ocrelizumabe e alentuzumabe, iniciando com uma TMD de eficácia moderada para de alta eficácia. A seleção deve ser discutida juntamente com o paciente e dependerá dos seguintes fatores: (i) características do paciente e comorbidades; (ii) gravidade / atividade da doença; (iii) perfil de segurança de medicamentos e (iv) acessibilidade ao medicamento.⁴ Recomendações específicas podem ser encontradas nas diretrizes da Academia Americana de Neurologistas (AAN) publicada em 2018, que recomendam a prescrição de alentuzumabe, fingolimode ou natalizumabe para pessoas com a doença altamente ativa. Já para pessoas que não têm acesso a TMDs aprovadas, recomendam o uso de cladribina, dentre outros.³⁸

Ambas diretrizes diferem do tratamento proposto no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) define que o tratamento de pacientes com EMRR deve-se iniciar por betainterferona, acetato de glatirâmer ou teriflunomida (1ª linha de tratamento); em casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão ao tratamento, o medicamento deve ser substituído por outro dentro da 1ª linha ou pelo fumarato de dimetila ou fingolimode (2ª linha de

tratamento). Já em caso de falha terapêutica a qualquer um desses medicamentos o paciente pode utilizar fingolimode caso não o tenha usado na 2ª linha (3ª linha de tratamento). Apenas nos casos de falha terapêutica com fingolimode ou sua contraindicação, deve-se iniciar o natalizumabe (4ª linha de tratamento).⁵ (Figura 2. Fluxograma de tratamento da EMRR no SUS. e Figura 3. Notas explicativas do fluxograma de tratamento da esclerose múltipla no SUS.

Figura 2. Fluxograma de tratamento da EMRR no SUS.



Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica da esclerose múltipla, versão 2019⁵

Figura 3. Notas explicativas do fluxograma de tratamento da esclerose múltipla no SUS.

<p>★ Falha terapêutica:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 2 ou mais surtos num período de 12 meses, de caráter moderado ou grave (com sequelas ou limitações significativas, pouco responsivas à pulsoterapia) ou ✓ evolução do EDSS em 1 ponto, ou ✓ progressão significativa de lesões em atividade da doença.
<p>★★ Nos casos de contraindicação ao Fingolimode, substituir por Natalizumabe.</p>
<p>Situações Especiais:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pacientes pouco aderentes a terapia parenteral: azatioprina, em monoterapia, pode ser considerada para tratamento. ✓ Surto: metilprednisolona pode ser utilizado para tratamento por curto período (3-5 dias). Suspender o uso de outros medicamentos durante esse período. ✓ Gestantes: não é recomendado o tratamento. Para pacientes com evolução desfavorável, o médico pode considerar a utilização dos imunomoduladores ou imunossupressores.
<p>CrITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA FINGOLIMODE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ apresentar bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sinoatrial, doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão arterial não controlada. ✓ apresentar apnéia do sono grave não tratada ✓ apresentar elevação basal das aminotransferases/transaminases mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade
<p>CrITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA NATALIZUMABE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ apresentar leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) ✓ apresentar maior risco de infecções oportunistas

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica da esclerose múltipla, versão 2019⁵

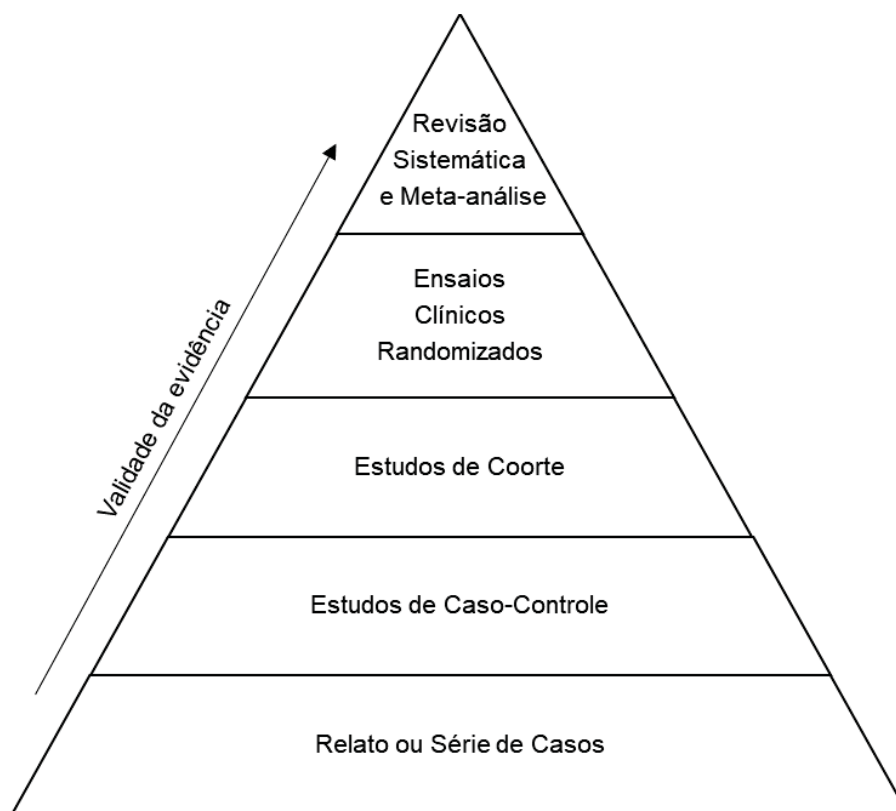
2.4 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A saúde baseada em evidências (SBE) iniciou-se como um movimento nos anos 1990, com o objetivo principal de educar os médicos no entendimento e uso da literatura publicada para melhorar o atendimento clínico. A SBE progrediu reconhecendo as limitações das evidências científicas e enfatizando cada vez mais a necessidade de combinar a avaliação crítica das evidências com os valores e preferências dos pacientes por meio da tomada de decisão compartilhada. Na década de 1980, a SBE incorporou e desenvolveu a ciência de produzir diretrizes de práticas clínicas confiáveis.³⁹ Essa base científica também é utilizada como fundamento não apenas para decisões clínicas, mas também para a tomada de decisões de gestão no que diz respeito à avaliação e incorporação de tecnologias em saúde.^{40, 41}

Com base nos desenhos, os estudos podem ser classificados em primários e secundários. Dentre os primários, tem-se os observacionais (relatos e séries de casos, caso-controle, coorte), nos quais os pesquisadores não realizam nenhuma interferência na realidade, somente observam os eventos; e os experimentais (e.g.

ensaios clínicos), onde os pesquisadores realizam uma intervenção que expõe o indivíduo a uma tecnologia em saúde que não faz parte da realidade dos participantes do estudo.^{40, 41} Já os secundários podemos citar: revisões sistemáticas, revisões de escopo, meta-análises e avaliações econômicas. Essa classificação era representada graficamente por uma pirâmide hierárquica, a qual tem como alicerce (menor nível de evidência) estudos observacionais, com número amostral pequeno, e como topo os estudos secundários de revisão sistemática e meta-análises, como ilustrado na Figura 4.⁴²

Figura 4. Pirâmide Hierárquica de evidência tradicional.

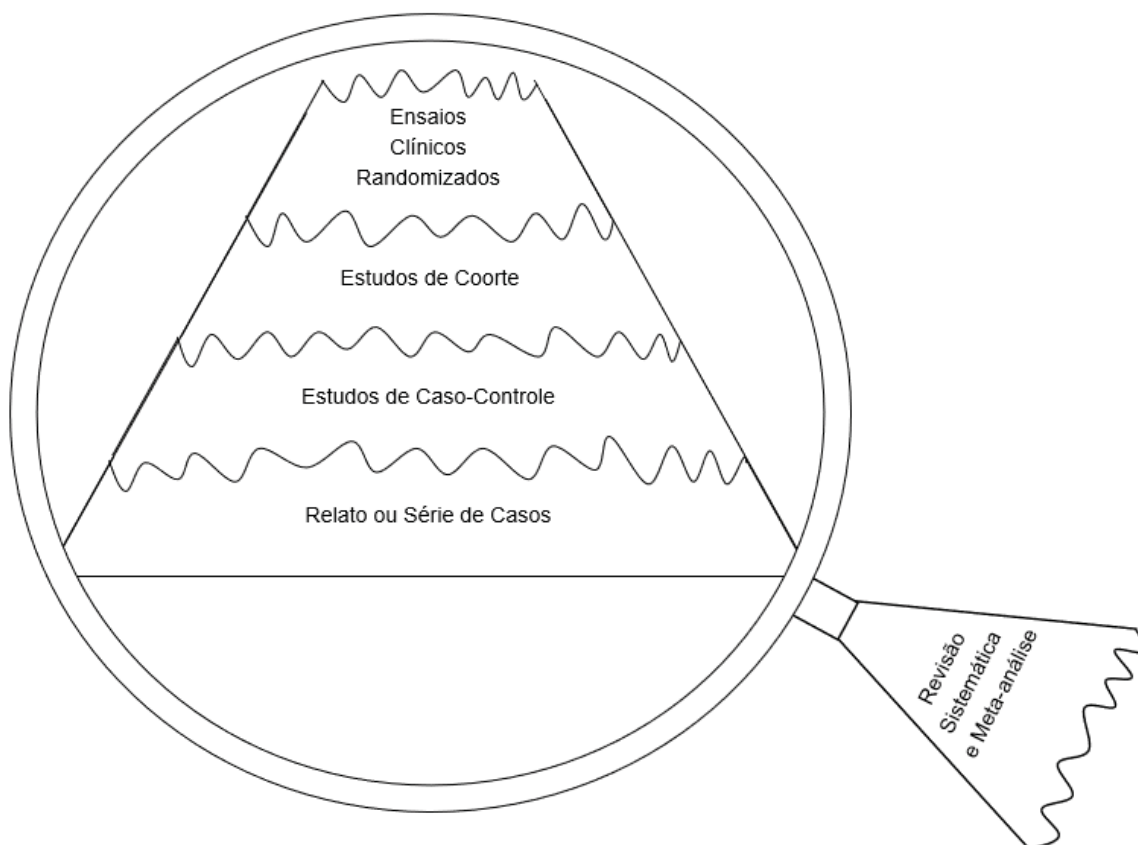


FONTE: adaptado de Murad *et al.* (2016).⁴²

A pirâmide tradicional, entretanto, foi considerada demasiadamente simples, ao considerar apenas o desenho do estudo e não levar em consideração fatores metodológicos e nem a heterogeneidade (clínica, metodológica ou estatística) inerente às meta-análises que não podem ser minimizadas ou explicadas, mas nunca eliminadas. Desse modo, Murad e colaboradores (2016) sugeriram um exemplo de modelo de hierarquia de evidências considerando as limitações dos estudos refletindo na qualidade metodológica e uso de evidência indireta, além da alocação dos estudos

secundários (revisão sistemática e meta-análise) como ferramentas de avaliação, síntese e aplicação de evidências primárias, como demonstrado na Figura 5.³

Figura 5. Pirâmide Hierárquica de evidência revisada.



FONTE: adaptado de Murad et al. (2016)³

Assim os ensaios clínicos têm o potencial de apresentar a maior nível de evidência, se conduzidos com adequada qualidade metodológica e da evidência. Por isso, são considerados padrão-ouro para avaliação comparativa dos efeitos de intervenções. Os ensaios clínicos são constituídos de um ou mais grupos de indivíduos (braços) os quais são divididos para receber a intervenção/tecnologia em estudo ou o comparador (controle), que pode ser placebo ou outras intervenções/tecnologias. Os estudos que avaliam somente uma intervenção (grupo experimental) são conhecidos como ensaios de “braço único”, enquanto aqueles ensaios que apresentam um ou mais comparadores são denominados “controlados”. Nos ensaios clínicos controlados, randomização da alocação do tratamento ou da tecnologia é realizada com a intenção de homogeneizar os grupos dos estudos.^{40, 41}

Os ensaios clínicos podem ser classificados em fase I, II, III, IV/V, *post hoc* e extensão: (a) fase I: conduzido com voluntários saudáveis ou com patologias graves ou raras. Não possui objetivos terapêuticos, mas sim o de validar a segurança e a tolerabilidade da intervenção que está sendo estudada e avaliar o perfil farmacocinético e dinâmico do fármaco. Esse tipo de estudo não foi incluído em nossa pesquisa, pois o objetivo não era o de avaliar as terapias estudadas e sim mapear as medidas de desfechos aplicadas nos ensaios clínicos que avaliaram as terapias em pacientes com EMR; (b) fase II: conduzido com população relativamente homogênea – pacientes com patologia ou condição que esta sendo estudada, porém em um número limitado. Possui objetivos terapêuticos sendo possível avaliar a eficácia, determinar a dose e o regime terapêutico, avaliar relação dose/resposta e o perfil de segurança a curto prazo da tecnologia avaliada; (c) fase III: Possui o objetivo de demonstrar ou confirmar o benefício terapêutico para a obtenção da autorização de introdução da nova tecnologia no mercado; (d) fases IV/V: Estudo realizado após a autorização da comercialização da nova tecnologia, tendo como objetivo otimizar o uso da intervenção. Compreende estudos para avaliação de interações medicamentosas e efeitos adversos adicionais (farmacovigilância), descrição do padrão de uso do produto ou de novas formulações e estudos de suporte ao *marketing*; ^{33,36,41} (e) *post-hoc*: são análises não definidas a priori ou estudos com análises não definidas a priori, ou seja, análises ou estudos que não foram planejadas antes do estudo. Tem como objetivo descobrir relações estatísticas que sugerem causa e efeito ou indiquem fenótipos clínicos distintos em doenças complexas;⁴³ (f) extensão: estudos que reúnem mais exposição de anos-paciente a intervenção avaliada. Muitas vezes, é difícil diferenciar entre tais estudos e os estudos controlados, duplo-cegos, que os precederam. ⁴⁴

A vasta quantidade de estudos na área da saúde, especialmente nas últimas décadas, aponta para a necessidade da síntese dos resultados provenientes de vários artigos publicados. A síntese de evidências traz junto as evidências de tópicos ou questões importantes, aumentando a acessibilidade dos resultados de pesquisa de alta qualidade de muitas pesquisas individuais por meio de revisões sistemáticas, resumos de evidências e diretrizes.⁴⁵

A revisão de escopo tem se destacado mundialmente na área de síntese de evidências em saúde, a partir de 2012. Mapeia a literatura num determinado campo de interesse, sobretudo quando revisões acerca do tema ainda não foram publicadas.

Diferentemente da revisão sistemática, a revisão de escopo é adequada para tópicos abrangentes, podendo reunir vários desenhos de estudos e tem como finalidade reconhecer as evidências produzidas. Não possui a intenção de buscar a melhor evidência sobre uma intervenção ou experiência em saúde, mas de reunir os vários tipos de evidências e mostrar como foram produzidas. Não possui o propósito de classificar a robustez da evidência, mas rastreá-la e/ou antecipar potencialidades, o que deve apoiar pesquisadores, profissionais de saúde, gestores e formuladores de políticas públicas.⁴⁵ As diferenças entre revisões sistemáticas e revisão de escopo estão na Figura 6.

Figura 6. Comparativos entre revisões sistemáticas e revisões de escopo

Revisão sistemática	Revisão de escopo
Questão de pesquisa focada em parâmetros estreitos	Questões de pesquisa frequentemente abrangente
Critérios de inclusão/exclusão geralmente definidos no início da pesquisa	Critérios de inclusão/exclusão podem ser desenvolvidas <i>post-hoc</i>
Filtros de qualidade metodológica aplicados	Qualidade metodológica não é a prioridade
Extração detalhada de dados	Pode ou não envolver a extração de dados
Síntese quantitativa aplicada	Síntese mais qualitativa e tipicamente não quantitativa
Avaliar formalmente a qualidade dos estudos e gerar uma conclusão relacionada à questão de pesquisa	Usado para identificar parâmetros e lacunas em um corpo de literatura

Fonte: Adaptado de Armstrong et al. (2011)⁴⁶

O modelo de assistência médica baseada em evidências do Instituto Joanna Briggs (JBI) foi conceitualizado em 2005 e desde então tem sido amplamente referenciado na literatura. Esse modelo situa as evidências de assistência à médica saúde em seu sentido mais abrangente, e seu papel e uso em ambientes complexos de assistência à saúde. JBI conceituou a prática baseada em evidências como: tomada de decisão clínica que considera a melhor evidência disponível; o contexto em que o atendimento é prestado, a preferência do paciente e o julgamento profissional do profissional de saúde.⁴⁷ Um aprofundamento sobre conceito e características das revisões de escopo é apresentado a seguir.

2.5 REVISÃO DE ESCOPO

As revisões de escopo também conhecida como: *scoping study*, *systematic scoping review*, *scoping report*, *rapid scoping review* ou *scoping meta review*, são um tipo secundário de estudo usualmente empregados para sintetizar evidência e categorizar ou agrupar a literatura em áreas de acordo com sua natureza, características e volume. Atualmente, são vistas como uma abordagem válida em circunstâncias em que as revisões sistemáticas tradicionais são incapazes de atender aos objetivos ou requisitos necessários dos pesquisadores do conhecimento.⁴⁸ As revisões de escopo possuem como objetivo geral a identificação e mapeamento das evidências disponíveis sobre determinado tema.^{48, 49, 50}

Fiel ao nome, as revisões de escopo são ideais para determinar o escopo ou a cobertura de um corpo de literatura sobre um determinado tópico e fornecer uma indicação clara do volume de literatura e estudos publicados disponíveis, bem como uma visão detalhada de quais são os focos das pesquisas.⁴⁸ Adicionalmente, revisões de escopo são mais adequadas para: (i) avaliar um corpo de literatura que ainda não tenha sido compreensivamente revisado; (ii) avaliar um corpo de literatura que apresente natureza extensa, complexa e heterogênea que dificulte a realização de uma única revisão sistemática; (iv) mapear a literatura em um assunto ou tópico específico; (v) esclarecer definições e conceitos de uma área ou ainda (vi) identificar lacunas na literatura.^{48, 51}

A estrutura de quatro motivos específicos proposta por Arksey e O'Malley (2005) tem influenciado a condução de revisões de escopo há alguns anos.⁵⁰ Essa estrutura foi aprimorada ainda mais pelo trabalho de Levac, Colquhoun e O'Brien (2010) fornecendo detalhes mais explícitos sobre o que ocorre em cada estágio do processo de revisão de escopo. Com esse aprimoramento, aumenta-se a clareza e o rigor do processo de revisão. Ambas as estruturas foram utilizadas no desenvolvimento e aprimoramento da abordagem da JBI (Joanna Briggs Institute) para o direcionamento das revisões de escopo (Peters et al. 2015) (Quadro 1).

Quadro 1. Estruturas propostas para desenvolvimento de uma revisão de escopo.

Etapa	Arksey e O'Malley (2005)	Levac, Colquhoun e O'Brien (2010)	Peters et. al (2015)
1	Identificar a questão da pesquisa	Esclarecer e vincular o objetivo e a questão da pesquisa	Definir e alinhar o objetivo (s) e a pergunta (s)
2	Identificar os estudos relevantes	Ponderar a viabilidade com amplitude e abrangência na definição do processo do escopo	Desenvolver e alinhar os critérios de inclusão com o objetivo (s) e pergunta (s)
3	Selecionar os estudos	Utilizar uma abordagem de equipe interativa para selecionar estudos e extrair dados	Descrever a abordagem planejada para a pesquisa de evidências e seleção
4	Caracterizar os dados	Incorporar um resumo numérico e análise temática qualitativa	Procurar a evidência
5	Coletar, sumarizar e relatar os resultados	Identificar as implicações dos resultados do estudo para políticas, práticas ou pesquisas	Selecionar a evidência
6	Consulta (opcional)	Adotar a consulta como um componente necessário da metodologia do estudo de escopo	Extrair a evidência
7	-	-	Delinear a evidência
8	-	-	Resumir a evidência em relação ao (s) objetivo (s) e questão (s)
9	-	-	Consultar bibliotecários e/ou especialistas (em todo o processo)

Fonte: Adaptada de Peters et. al (2017)⁵²

Assim como as revisões sistemáticas, as revisões de escopo apresentam um método rigoroso e transparente para buscar toda a literatura relevante sobre um determinado assunto que engloba (i) examinar a extensão, o alcance e a natureza da atividade que está sendo investigada, representando uma maneira útil de esclarecer e mapear os achados da literatura quando há dificuldade de visualizar a evidência já disponível; (ii) determinar a necessidade de se realizar uma revisão sistemática completa posteriormente; (iii) resumir e divulgar os resultados da investigação; (iv) identificar lacunas existentes na literatura.⁵⁰

As revisões de escopo possuem caráter exploratório, com o intuito de mapear o que há de evidência científica sobre um determinado assunto a partir de uma questão mais ampla, diferentemente da revisão sistemática, e se baseiam na questão PCC (População, Conceito e Contexto).⁵²

2.6 MEDIDAS DE DESFECHOS DE EFICÁCIA, COMPOSTOS, SEGURANÇA E FERRAMENTAS DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

A escolha dos desfechos que merecem ser avaliados em um ensaio clínico é complexa e algumas vezes subjetiva. Escolher desfechos relevantes para a prática clínica é importante para a tomada de decisão e pode otimizar os custos presentes de uma pesquisa clínica. Entretanto, escolher os desfechos mais importantes nem sempre é fácil, pois existem múltiplas formas de se avaliar o mesmo desfecho, além do mais, o mesmo desfecho pode ser avaliado em vários momentos diferentes ou ainda, pode ser relatado de diferentes formas.¹⁹

Para se escolher o desfecho mais adequado deve-se basear na pergunta do estudo e na hipótese correspondente que está sendo pesquisada. Idealmente, os desfechos devem ser definidos a priori, para reduzir o risco de se obter conclusões enviesadas.¹³

Nas últimas décadas, várias medidas foram desenvolvidas para descrever a gravidade clínica e os déficits funcionais na EM.⁵³ No contexto de um ensaio clínico, um desfecho pode ser definido como uma medida (observação) dos efeitos de um tratamento, que podem ser de avaliação do benefício (efetividade/eficácia) ou de avaliação de risco (eventos adversos).¹⁹

Os desfechos de eficácia clínica são escolhidos durante o planejamento do ensaio e terão ênfase nos resultados, influenciando de forma decisiva a sua interpretação.⁵⁴ Nos ensaios de EM, essas medidas podem ser divididas por exemplo em medidas de recaída clínica (i.e. surto), medidas de progressão da incapacidade (i.e. EDSS, DPC12, DPC24, DIC12, DIC24) e medidas de desfechos relatados pelo paciente (PROs – *patient reported outcome*) (i.e. MSFC, MFIS).⁵⁵

A medida de desfecho de eficácia clínica mais popular e amplamente utilizada é a Escala de Status de Incapacidade Expandida (EDSS) de Kurtzke. O EDSS é uma escala de avaliação aplicada por médicos que avaliam os sistemas funcionais do SNC. Este é usado para descrever a progressão da doença e avaliar a eficácia das intervenções farmacoterapêuticas em ensaios clínicos.⁵³ Taxa anualizada de surto (ARR) e progressão da incapacidade confirmada (DPC) também são exemplos de medidas de eficácia clínica amplamente utilizadas nos ensaios de EMR.

Desfechos compostos de eficácia envolvem múltiplas variáveis.¹³ Sua principal vantagem é que é possível reduzir a duração, o tamanho da amostra e os

custos dos ensaios clínicos,⁵⁶ além de aumentar o poder do estudo quando cada um dos eventos pode ser raro ou quando os eventos podem ser competitivos.¹³ Entretanto, a interpretação dos resultados pode ser enganosa, os resultados podem ser ponderados de forma diferentes,⁵⁶ pois se a intervenção reduz a ocorrência do desfecho composto, isso não significa que reduziu a ocorrência de todas as suas variáveis.¹³

Como exemplo de desfechos compostos em outras áreas podemos citar o MACE (*Major adverse cardiovascular events*, do português eventos cardiovasculares adversos importantes) que agrupam morte, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e revascularização repetida. MACE tem sido aplicado na tentativa de capturar o efeito geral de tratamentos cardíacos.⁵⁶ No caso da EM o desfecho composto mais conhecido é o NEDA (nenhuma evidência de atividade da doença) que pode ser definida como “ausência de atividade clínica da doença (sem recidivas e sem progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas) e atividade de ressonância magnética (sem lesões de Gadolínio e nenhuma nova lesão hiperintensa em T2 ou com aumento recente)”.^{57, 58, 59, 60, 61}

Já as medidas de segurança são comumente relatadas pelos participantes dos ensaios durante o período de acompanhamento e são encaminhadas às agências regulatórias caso preencham critérios que as definam como sérias e inesperadas. Eventos adversos são elementos-chave de bula de medicamentos e refletem a segurança da população exposta ao novo fármaco. São definidos como sinais, sintomas ou doenças associadas ao uso do tratamento que está sendo avaliado, independentemente de terem sido causados por ele.⁶²

As TMDs podem apresentar eventos adversos de diferentes níveis de gravidade que podem resultar na não adesão ao tratamento, na descontinuação do tratamento e na diminuição da qualidade de vida.⁶³

A qualidade de vida relacionada à saúde pode ser obtida através dos desfechos PROs que se referem a relatos diretos dos pacientes sobre sua experiência com uma determinada doença e tratamento. Os PROs são um subconjunto de desfechos gerados pelos pacientes que se referem a todas as informações de saúde fornecidas sobre si mesmos. São obtidos diretamente do paciente, sem interpretação da resposta deste por um médico ou qualquer outro profissional. Incluem sintomas, nível funcional, estado de saúde, utilidade de saúde e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Esses desfechos são centrados no paciente; sua adição aos dados anatômicos,

biológicos e clínicos resultou em uma mudança fundamental na forma como a pesquisa e a prática clínica são conduzidas.⁶⁴

Em uma meta-análise de rede de estudos que avaliaram eficácia, segurança e qualidade de vida das TMD na EM os pesquisadores identificaram que a QVRS foi pobremente reportada.¹¹ Os autores identificaram a aplicação de diferentes ferramentas de avaliação, incluindo ferramentas genéricas e seus domínios (i.e. *EuroQoL 5 dimension health utility – EQ-5D* e *EuroQoL 5 dimension health utility visual analogue scale – EQ-5D-VAS*) e ferramentas específicas e seus componentes (i.e. *Multiple Sclerosis Quality of Life-54 questionnaires – MSQOL-54*; *MSQOL-54 mental health composites*; *MSQOL-54 physical health composites*). Nas meta-análises dos resultados da QVRS, os desafios na interpretação ocorrem, geralmente, pois os ensaios usam instrumentos diferentes para medir as mesmas condições ou condições similares, dificultando a comparação entre ferramentas.⁶⁵

Importantes decisões devem ser tomadas durante o planejamento do ensaio clínico e a escolha do melhor desfecho que será avaliado é uma das etapas essenciais.¹⁹

2.7 DESFECHOS E CONJUNTO DE DESFECHOS ESSENCIAIS

Os ensaios clínicos têm como objetivo avaliar os efeitos de intervenções com base em desfechos pré-definidos. Esses desfechos são fontes importantes de informação para a tomada de decisão clínica baseada em evidências.^{66, 67} Portanto, a seleção de desfechos apropriados e úteis é crucial. No entanto, durante os últimos anos, a multiplicidade de desfechos incomparáveis em ensaios clínicos foi identificada como uma grande limitação para a prática baseada em evidências.^{16, 66}

Considerando que a EM é uma doença heterogênea e observando sua evolução ao longo do tempo, de doença predominantemente inflamatória para um processo progressivo neurodegenerativo, pode-se observar claramente a dificuldade na interpretação e comparação dos desfechos.¹²

A heterogeneidade dos desenhos metodológicos e dos desfechos medidos e reportados em ensaios para tal patologia, geralmente torna impossível a combinação e comparação dos dados entre estudos. Isso cria dificuldades na interpretação do efeito do tratamento observado, o que pode repercutir na tomada de decisão em cuidados de saúde baseada em evidências.⁶⁸

Uma solução para superar esses problemas é o desenvolvimento de conjuntos de desfechos essenciais (*core outcome set* - COS). Esses conjuntos representam o mínimo que deve ser medido e reportado em todos os ensaios clínicos. Isso permite uma comparabilidade mais robusta entre estudos e serve de base para nortear o desenho dos ensaios futuros, contribuindo para melhorias no âmbito da saúde pública, bem como para tomadas de decisões clínicas mais condizentes com a realidade, uma vez que os estudos devem conter os desfechos que realmente interessam aos *stakeholders* (p. ex. como profissionais da área, pacientes, pesquisadores, formuladores de políticas e financiadores de serviços e pesquisas), aumentando a utilidade da pesquisa para informar a prática clínica com mais eficácia.¹⁷

Pesquisadores interessados em desenvolver e estimular o uso de desfechos relevantes em ensaios clínicos se reuniram e criaram, em 2010, a iniciativa COMET (*Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials*, ou Medidas de Desfechos Principais em Ensaio Clínicos de Efetividade, em português). Seu objetivo é identificar os desfechos mais relevantes para cada área clínica e promover a sua disseminação, disponibilizando vários conjuntos de desfechos essenciais identificados em suas bases de dados para pesquisadores, gestores, profissionais da saúde e pacientes, a fim de orientar o processo de escolha dos desfechos mais adequados de um ensaio clínico.¹⁹ Embora existam exemplos de conjuntos de desfechos essenciais publicados há quase 40 anos, e alguns são bem estabelecidos, como o conjunto de desfechos essenciais em Reumatologia (OMERACT, no inglês *Outcome Measures in Rheumatology*) para artrite reumatoide e o conjunto de desfechos essenciais para parada cardíaca (COSCA, no inglês *Core Outcome Set for Cardiac Arrest*), esses estudos ainda são relativamente raros.

O desenvolvimento de um COS é um processo padronizado que inclui (1) tomar decisões sobre condições específicas de saúde, população, intervenção e ambiente; (2) obter acordo sobre quais resultados devem ser medidos através do envolvimento de *stakeholders*; a identificação de possíveis desfechos relevantes e um processo de consenso^{66, 69} e (3) obter acordo sobre como cada desfecho deve ser medido.^{66, 70}

Uma vez definido um COS, é importante obter consenso sobre como as medidas de desfechos devem ser selecionadas. Para selecionar medidas de desfechos potencialmente relevantes, uma pesquisa bibliográfica deve ser realizada.⁷¹ Os desenvolvedores de COS devem procurar encontrar todos os

instrumentos de mensuração de desfechos existentes. Nesse contexto, uma revisão sistemática ou revisão de escopo (no inglês, *scoping review*) podem ser relevantes.

3 MÉTODOS

Realizou-se uma revisão de escopo para recuperar os desfechos reportados em ECRs relacionados com as TMDs, a fim de elaborar um COS para EMR.

Detalhes do protocolo dessa revisão de escopo estão no prelo para publicação na *JBI Evidence Synthesis*.⁷²

Para realização da coleta e síntese de dados seguiu-se as recomendações preconizadas pela Colaboração Cochrane (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*),⁷³ bem como diretrizes *Joanna Briggs Institute* (JBI), que orientam os processos necessários para a execução de uma *scoping review*.^{52, 74} Além disso, para o reporte foi considerado o PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*).⁷⁵

Para aumentar a consistência e transparência da presente revisão, estruturamos a pergunta da pesquisa seguindo o seguinte acrônimo PCC (população, conceito e contexto), como pode ser visto no Quadro 2.

Quadro 2. Pergunta de pesquisa estruturada para revisão de escopo.

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
População	Participantes de 18 anos de idade ou mais com diagnóstico de EMR, independentemente do sexo, grau de incapacidade ou duração da doença e suas definições;	
Conceito	Desfechos de eficácia clínica, segurança e suas definições, ferramentas de QVRS e subgrupos populacionais com relação às variáveis de <i>baseline</i> (por exemplo, sexo, idade, grau de incapacidade) para TMDs utilizadas em monoterapia;	Estudos que possuíam no grupo comparador apenas outra TMDs com dose não aprovada;
Contexto	ECRs de fase II, III, e IV, incluindo análises <i>post-hoc</i> e extensão, desde que as mesmas possuísem características comparativas / randomizadas independentemente da localização, país ou cenário;	

3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca teve como objetivo localizar ECRs publicados e não publicados. Uma pesquisa inicial limitada ao PubMed/Medline e Scopus foi realizada para identificar artigos sobre o tema. As palavras do texto contidas nos títulos e resumos dos artigos relevantes e os termos do índice usados para descrever os artigos foram utilizados para desenvolver uma estratégia de pesquisa completa através do PubMed, Scopus e *The Cochrane Controlled Register of Trials* (CENTRAL), excluindo artigos escritos em alfabeto não romano. Bancos de dados de registro de ensaios clínicos (*Clinical Trials*) e as listas de referência de revisões identificadas no CENTRAL, banco de dados de revisões sistemáticas da JBI, bem como estudos incluídos também foram pesquisados. As estratégias de pesquisa estão detalhadas no APÊNDICE I. A busca dos estudos foi atualizada em 20 de novembro de 2019.

A estratégia de pesquisa, incluindo todas as palavras-chave identificadas e descritores, foi adaptada para cada base de dados incluída.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos ECRs de fase II ou posteriores, incluindo análises *post-hoc* e extensão, desde que as mesmas possuíssem características comparativas, publicados até o dia 20 de novembro de 2019, independentemente da localização, país ou cenário, que apresentavam como objetivo avaliar as medidas de desfechos de eficácia clínica, segurança e ferramentas de QVRS comparativamente entre TMDs em adultos com EMR. Os critérios de inclusão e exclusão estão detalhados no Quadro 2.

Foi considerada a definição de cada medida de desfecho, bem como a diferença potencial de mensurar os desfechos, porque muitos estudos têm análises específicas relacionadas à mesma medida (por exemplo, surto por paciente, pacientes com pelo menos um surto, pacientes livres de recidiva).

Os desfechos de segurança de interesse incluíram aqueles que são inespecíficos (por exemplo, morte, eventos adversos graves) em detrimento de outros específicos (por exemplo, náusea, linfopenia), os quais são de reporte obrigatório e, portanto, não passíveis de serem definidos em um COS.

Embora não tenha sido o objetivo da revisão do escopo avaliar as TMD, consideramos estudos que avaliaram TMD licenciada ou não licenciada, mas com estudos em andamento para o EMR, a saber: alentuzumabe, cladribina, fumarato de dimetila, fingolimode, acetato de glatirâmer, interferon beta 1a 30 µg, interferon beta 1a 44 ou 22 µg, interferon beta 1b 250 µg, interferon peguilado; natalizumabe, ocrelizumabe, siponimode, teriflunomida, abatacepte, amiselimode, atacicepte, ATX-MS-1467, EK-12, evobrutinibe, flupirtina, GNBAC1, GSK239512, ionalumabe, INT131, NT-KO-003, ofatumumabe, opicinumabe, ozanimode, pixantrona, plovamer, ponesimode, RNS60, secukinumabe, TMP001, ublituximabe e vatelizumabe.

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a pesquisa, todos os registros identificados foram agrupados e enviados para o EndNote versão X 7.2.1 (Clarivate Analytics, PA, EUA) e as duplicatas foram removidas. Os títulos e resumos foram examinados por dois revisores independentes para exclusão daqueles irrelevantes ao tema (processo de triagem). A seguir, os documentos potencialmente relevantes foram recuperados e lidos na íntegra com base nos critérios de inclusão por dois revisores independentes. Os motivos da exclusão de artigos em texto completo que não atenderam aos critérios de inclusão foram registrados e relatados na revisão do escopo. (APÊNDICE II). Os artigos selecionados tiveram seus dados extraídos para avaliação.

As divergências entre os revisores em cada etapa do processo de seleção foram resolvidas por meio de discussão em reunião de consenso ou com um terceiro revisor.

3.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos por dois revisores independentes, usando planilhas do Microsoft Office Excel ou Microsoft Office Word (Microsoft, EUA) desenvolvidas pelos pesquisadores deste trabalho. Os dados extraídos incluíram detalhes sobre (i) características do estudo e dos pacientes (nomes dos autores, ano de publicação, país, tamanho da amostra, sexo e idade dos pacientes, duração da doença, início dos sintomas, medidas de acompanhamento e tempo, TMDs), (ii) aspectos metodológicos (por exemplo, fase do ECR, tipo de ECR

(pivotal, *post-hoc* ou extensão), número *Clinical Trial Number* (NCT)); (iii) medidas de desfechos relatados (eficácia clínica e segurança) e suas definições, e instrumentos de qualidade de vida relacionada à saúde; (iv) subgrupos populacionais, segundo corte utilizado para classificação do paciente.

As divergências entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão ou com um terceiro revisor.

3.5 SÍNTESE E APRESENTAÇÃO DE DADOS

Após a extração de dados, uma análise descritiva-quantitativa foi realizada e os dados foram apresentados em forma de fluxograma, figuras, tabelas, gráficos ou quadros, considerando: (i) distribuição dos estudos por ano, desenho, países, tempo de acompanhamento e financiamento; (ii) distribuição do desfecho segundo o tipo (i.e. eficácia, segurança e composto); (iii) definições de desfechos; (iv) distribuição de ferramentas de QVRS segundo domínios (por exemplo, mental, físico, etc); (v) distribuição de análises de subgrupos populacionais.

Um resumo narrativo acompanha os resultados tabulados ou gráficos, com foco nas comparações entre medidas de desfechos, ferramentas de QVRS e subgrupos populacionais e suas definições.

Consideramos medidas de desfechos, ferramentas de QVRS e subgrupos populacionais reportados na seção de resultados dos artigos recuperados, e definições mencionadas em métodos ou material suplementar. Todas as definições reportadas foram extraídas, sendo que para classificação das definições de surto, devido a sua variedade e complexidade, foi utilizado um método próprio de categorização. Assim, foram identificados 30 critérios diferentes que compunham as definições atribuídas a surto, dada em cada publicação e os mesmos foram agrupados em sete domínios conforme as similaridades das informações, sendo eles: (i) ocorrência, agravamento ou sintomas recorrentes, (ii) fatores clínicos de confusão, (iii) duração do episódio, (iv) período entre os eventos, (v) achados neurológicos, (vi) mudança de escore, (vii) episódio ou data índice.

Para identificação da frequência absoluta e relativa de desfechos e definições não foi considerada a duplicidade de desfechos reportados em múltiplas publicações (i.e. *core*, *post-hoc* or *extension*) de um mesmo estudo (i.e. mesmo *pool* de pacientes).

Para classificação dos instrumentos de avaliação da QVRS, foi utilizado o instrumento abreviado de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-BREF).⁷⁶

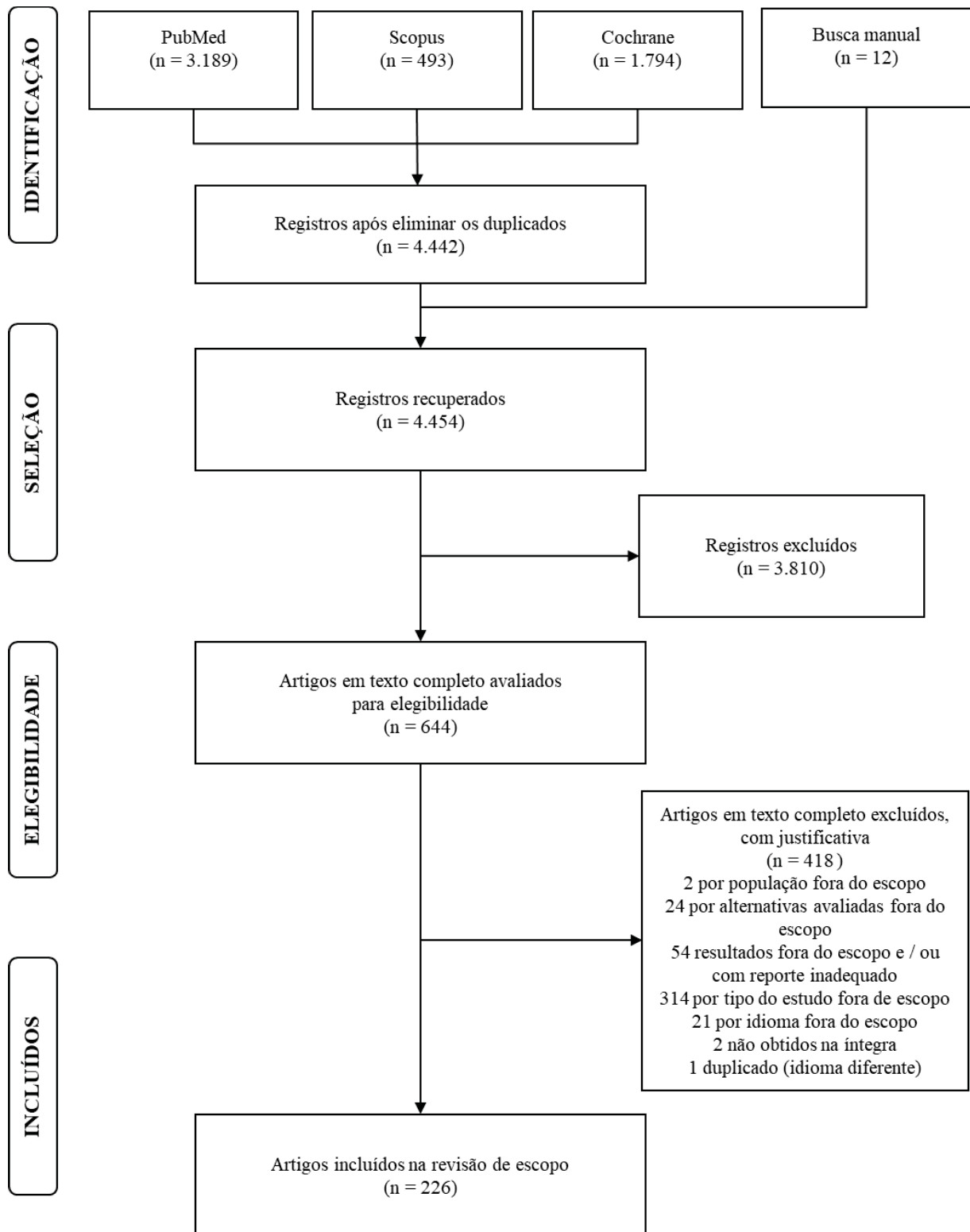
Seguindo as recomendações do Instituto Joanna Briggs (2017), nenhuma avaliação da qualidade foi realizada porque, inversamente a revisões sistemáticas, revisões de escopo visam agrupar todas as evidências disponíveis sobre um assunto específico, sem avaliar sua qualidade.⁵²

4 RESULTADOS

A presente revisão de escopo identificou 5.476 registros nas bases de dados buscadas, restando 4.442 após remoção dos artigos duplicados e inclusão de 12 registros encontrados na busca manual. Durante as fases de triagem por títulos e resumos foram excluídos 3.810 registros, e na fase de elegibilidade pela leitura completa dos artigos, foram excluídos 418. Os estudos excluídos nessa etapa e os motivos de exclusão estão descritos no APÊNDICE II.

Dentre os 418 registros excluídos, dois não foram avaliados por não ser possível a aquisição na íntegra por nenhuma via e 21 foram excluídos por serem publicados em caracteres não romanos. Sendo assim, 226 registros foram incluídos em nossa pesquisa, o equivalente a 76 estudos, uma vez que alguns estudos têm várias publicações e algumas publicações têm mais de um estudo (Figura 7).

Figura 7. Processo de seleção dos estudos da revisão (adaptado PRISMA-ScR).



Dos 76 ECRs, a maioria era multicêntrico, realizada em mais de um país (n = 50). Seis estudos incluíram apenas participantes sem tratamento prévio, e quatro estudos avaliaram apenas pacientes com uso prévio de TMDs. Ao todo, 22 terapias

foram identificadas. A maioria dos estudos teve dois braços (47%), com média de 502 pacientes por braço. A maior parte dos registros teve um seguimento variando entre 3 a 252 meses (média de 29 meses). Quase todos os estudos (93%) tinham algum tipo de financiamento. Não foram incluídos estudos avaliando ATX-MS-1467, EK-12, flupirtina, GNbAC1, GSK239512, ianalumabe, INT131, NT-KO-003, pixantrona, plovâmero, RNS60, secukinumabe, TMP001, ublituximabe ou vatelizumabe, considerando os critérios de inclusão (Quadro 2). As principais características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão de escopo.

Acronímio, NCT	Ano de publicação	Número de países (Centros)	Tipo de estudo	Tempos de avaliação (meses)	Tempo de acompanhamento (meses)	Financiamento
21Y-LTF ⁷⁷ 01031459	2012	1 (11)	RCT	252	252	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
ACCLAIM ⁷⁸	2016	2 (19)	RCT2	0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 13, 16	16	National Institute of Allergy, Infectious Diseases, National Institute of Neurological Disorders and Stroke
ADVANCE ^{57, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85} 00906399	2014	26 (183)	RCT3	0, 3, 6, 9, 12	24	Biogen
ADVANCE ATTAIN ⁸⁶ 01332019	2018	26 (183)	RCT3EXT	12, 24, 36, 48, 60	60	Biogen (Cambridge, MA, USA)
AFFIRM ^{87, 88, 89, 90} 00027300	2006	Transcontinental (99)	RCT3	12, 24	24	Biogen Idec and Elan Pharmaceuticals
AFFIRM ⁹¹ NR	2007	3 (3)	RCT3PH	13, 26	26	Biogen Idec and Elan Pharmaceuticals
AFFIRM ⁹² 00027300	2014	Transcontinental (99)	RCT3PH	12, 24	24	Biogen Idec and Elan Pharmaceuticals
APEX ^{93, 94} 01838668	2018	5 (54)	RCT3	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18	18	Biogen Japan Ltd
APEX ⁹⁵ 01838668	2019	5 (54)	RCT3, RCT3EXT	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18	18	Biogen Japan Ltd
APEX ⁹⁶ 01838668	2019	5 (54)	RCT3, RCT3EXT	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18	18	Biogen (Cambridge, MA, USA)
ATAMS ⁹⁷ 00642902, 00853762	2014	17 (47)	RCT2, RCT2EXT	0, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 15	15	Merck Serono and EMD Serono
BECOME ^{98, 99, 100} 176592	2009	1 (2)	RCT3	24, 48	48	Bayer Schering Pharma, New Jersey Medical School/University of Medicine and Dentistry of New Jersey
BECOME ¹⁰¹ 176592	2016	1 (2)	RCT3PH	(-30), (-20), (-10), 0, 10, 20, 30	30	Bayer Schering Pharma, New Jersey Medical School/University of Medicine and Dentistry of New Jersey
BEYOND ^{102, 103} 00099502	2009	26 (198)	RCT3	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24	24	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
BEYOND ¹⁰⁴ 00099502	2011	26 (198)	RCT3PH	12, 24	24	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
BOLD ¹⁰⁵ 00879658	2013	4 (12)	RCT2	3, 6	6	Canadian Institute of Health Research and Multiple Sclerosis Society of Canada
BOLD ¹⁰⁶ 01185821	2016	4 (12)	RCT2EXT	6, 12, 18, 24	24	Novartis Pharma
BRAVO ¹⁰⁷ 00605215	2014	18 (155)	RCT3	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24	24	Teva Pharmaceutical Industries, Ltd., Petach Tikva, Israel
CAMMS223 ^{108, 109, 110} 00050778	2008	5 (49)	RCT2	0, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36	36	Genzyme and Bayer Schering Pharma

Acrônimo, NCT	Ano de publicação	Número de países (Centros)	Tipo de estudo	Tempos de avaliação (meses)	Tempo de acompanhamento (meses)	Financiamento
CAMMS223 ¹¹¹ 00050778	2011	5 (49)	RCT2PH	3, 6, 24, 36	36	Genzyme and Bayer Schering Pharma
CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II, CAMMS03409 ¹² 00050778, 00530348, 00548405, 00930553	2019	5 (49)	RCT2, RCT3, RCT2/3EXT	NR	72	Sanofi and Bayer HealthCare Pharmaceuticals
CARE-MS I ^{113, 114, 115, 116, 117} 00530348	2012	16 (101)	RCT3	3, 6, 12, 24	24	Genzyme (Sanofi) and Bayer Schering Pharma
CARE-MS II ^{109, 113, 114, 115, 118, 119} 00548405	2012	23 (194)	RCT3	3, 6, 12, 24	24	Genzyme (Sanofi) and Bayer Schering Pharma
CARE-MS II ¹²⁰ 00930553	2019	NR	RCT3EXT	0, 6, 12, 24, 36, 48, 72	72	Sanofi-aventis
CLARITY ^{121, 122, 123, 124, 125, 126, 127} 00213135	2010	32 (155)	RCT3	24	24	Merck Serono International S.A., Geneva, Switzerland
CLARITY ^{128, 129} 00641537	2017	32 (155)	RCT3EXT	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48	48	EMD Serono Merck KGaA, Darmstadt, Merck Serono AS, Geneva
CLARITY ¹³⁰ 00213135	2018	32 (155)	RCT3	6, 12, 24	24	Merck KGaA, Darmstadt, Germany
CLARITY, CLARITY EXTENSION, ORACLE- MS ¹³¹ 00213135, 00641537, 00725985	2019	NA	RCT3, RCT3EXT	NR	48	Merck KGaA, Darmstadt, Germany
CMSSG ^{132, 133, 134} NR	1995	1 (11)	RCT3	24	24	Federal Food and Drug Administration orphan Drug Program, the National Multiple Sclerosis Society and Teva Pharmaceutical Industries
CMSSG ¹³⁵ NR	1998	1 (11)	RCTEXT	27, 33, 35	48	Federal Food and Drug Administration orphan Drug Program, National Multiple Sclerosis Society, Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Petah Tiqva, Israel
CMSSG ¹³⁶ NR	2000	1 (11)	RCTEXT	6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72	72	Teva Pharmaceuticals USA, Kulpsville, Pennsylvania, and Teva Marion Partners, Kansas City, Missouri
CONFIRM ^{137, 138, 139, 140} 00451451	2012	28 (200)	RCT3	3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24	24	Biogen
CONFIRM ¹⁴¹ 00451451	2015	28 (200)	RCT3PH	6, 12, 24	24	Biogen Idec Inc., Weston, MA
CONFIRM, DEFINE ^{142, 143, 144} 0042012, 00451451	2014	NA	RCT3PH	6, 12, 24	24	Novartis Pharma
CONFIRM, DEFINE ¹⁴⁵ 0042012, 00451451	2015	NA	RCT3PH	6, 12, 24	24	Biogen Idec and Novartis

Acrônimo, NCT	Ano de publicação	Número de países (Centros)	Tipo de estudo	Tempos de avaliação (meses)	Tempo de acompanhamento (meses)	Financiamento
CONFIRM, DEFINE ¹⁴⁶ 0042012, 00451451	2017	NA	RCT3PH	24	24	Biogen
CONFIRM, DEFINE ¹⁴⁷ 0042012, 00451451	2017	NA	RCT3PH	24	24	Biogen
CONFIRM, DEFINE, FREEDOMS, FREEDOMS II, TEMSO ⁶¹ 00289978, 00355134, 00451451, 00420212	2014	NA	RCT3PH	24	24	Novartis Pharma
CONFIRM/ DEFINE (ENDORSE) ¹⁴⁸ 00835770	2016	NA	RCT3EXT	0, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 72	72	Biogen
CONFIRM/ DEFINE (ENDORSE) ¹⁴⁹ 00835770	2017	NA	RCT3EXT	6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60	60	Biogen
CORAL ¹⁵⁰ 00337779	2007	NR (18)	RCT2PH	1, 3, 6, 7, 8, 9	9	Teva Pharmaceuticals Inc., Petach Tiqva, Israel
CORAL ¹⁵¹ 00337779	2011	20 (136)	RCT3	1, 2, 3, 6, 9, 12	12	Teva Pharmaceutical Industries Ltd
DC ¹⁵² NR	2002	Multicêntrico (38)	RCT	12, 24, 36	36	Biogen
DEFINE ^{138, 153, 154, 155} 00420212	2012	28 (198)	RCT3	3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24	24	Biogen
DEFINE ¹⁵⁶ 00420212	2014	28 (198)	RCT3PH	6, 12, 24	24	Biogen
DMSG ¹⁵⁷ NR	2006	1 (15)	RCT	3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24	24	Schering and Serono
ECGA ^{158, 159} NR	2001	7 (29)	RCT	3, 6, 9	9	Teva Pharmaceutical, Ltd
EPOC ¹⁶⁰ 01216072	2014	2 (158)	RCT4	0, 1, 3, 6, 7, 9	9	Novartis Pharmaceuticals Corporation
EPOC ¹⁶¹ 01216072	2014	2 (158)	RCT4PH	0, 1, 3, 6, 7, 9	9	Novartis Pharmaceuticals Corporation
EUROPEAN IFNB-1A DOSE-COMPARISON STUDY ¹⁶² NR	2004	1 (34)	RCT3	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48	48	Biogen
EVIDENCE ¹⁶³ NR	2002	10 (56)	RCTPH	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12	12	Serono International SA (Geneva, Switzerland)
EVIDENCE ¹⁶⁴ NR	2004	10 (56)	RCT	6, 12, 16	16	Serono Inc. Rockland MA, USA
EVIDENCE ¹⁶⁵ NR	2005	NR	RCTEXT	NR	NR	International SA, Geneva, Switzerland
EVIDENCE ¹⁶⁶ NR	2005	NR	RCTEXT	6, 12, 16	16	NO

Acrônimo, NCT	Ano de publicação	Número de países (Centros)	Tipo de estudo	Tempos de avaliação (meses)	Tempo de acompanhamento (meses)	Financiamento
EVIDENCE ¹⁶⁷ NR	2005	NR	RCTPH	6, 12	12	Biogen Idec and Serono Inc
EVIDENCE ¹⁶⁸ NR	2007	NR	RCT2	6, 12	12	Serono
EVIDENCE ¹⁶⁹ NR	2008	10 (56)	RCTPH	0, 12	12	Merck Serono International S.A., Geneva, Switzerland
EVIDENCE ¹⁷⁰ NR	2017	10 (56)	RCTPH	6, 12, 18	18	EMD Serono, Inc., Rockland, MA, USA (a business of Merck KGaA, Darmstadt, Germany) and Pfizer Inc., New York, NY, USA
Freedman 2012 ¹⁷¹ 00489489	2012	5(28)	RCT2	2, 4, 6, 7.5, 9, 10.5, 12	12	Sanofi-aventis
Freedman 2015 ¹⁷² 00475865	2015	6 (24)	RCT2	6, 12	12	Genzyme, a Sanofi company
FREEDOMS ^{173, 174, 175, 176, 177, 178, 179} 00289978	2010	22 (138)	RCT3	6, 12, 24	24	Novartis Pharma
FREEDOMS (LONGTERMS) ¹⁸⁰ 01281657	2015	22 (138)	RCT3EXT	0, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66	48	Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland
FREEDOMS II ^{158, 174, 175, 176, 181} 00355134	2014	8 (117)	RCT3	6, 12, 24	24	Novartis Pharma
FREEDOMS, FREEDOMS II ¹⁸² 00289978, 00355134	2015	NA	RCT3PH	24	24	Novartis Pharma
FREEDOMS, FREEDOMS II ¹⁸³ 00289978, 00355134	2017	NA	RCT3EXT	3, 7	7	Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland
FREEDOMS, FREEDOMS II ¹⁸⁴ 00289978, 00355134	2018	NA	RCT3	6, 12, 24	24	Novartis Pharma
FREEDOMS, FREEDOMS II ¹⁸⁵ 00289978, 00355134	2019	NA	RCT3PH	0, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96	96	Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland
FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS ^{186, 187} 00289978, 00355134, 00340834	2014	NA	RCT3	24	24	Novartis Pharmaceuticals Corporation
FREEDOMS, TRANSFORMS ¹⁸⁸ NR	2014	NA	RCT3PH	NR	24	Novartis Pharmaceuticals Corporation
FTY720 ¹⁸⁹ 00537082	2012	1 (43)	RCT2/3	3, 6	6	Novartis Pharma KK and Mitsubishi Tanabe Pharma Corp., Tokyo, Japan
FTY720 ^{190, 191} 00670449	2014	1 (43)	RCT2EXT	3, 6, 9, 12	12	Novartis Pharma KK and Mitsubishi Tanabe Pharma Corp., Tokyo, Japan

Acrônimo, NCT	Ano de publicação	Número de países (Centros)	Tipo de estudo	Tempos de avaliação (meses)	Tempo de acompanhamento (meses)	Financiamento
FTY720 ¹⁹² 00785083	2014	NR (32)	RCT2EXT	0, 6, 12, 24, 36, 48, 60	60	Novartis Pharma
GALA ¹⁹³ NR	2013	17 (142)	RCT3	3, 6, 9, 12	12	Teva Pharmaceutical Industries, Petach Tikva, Israel
GALA ¹⁹⁴ 2009-018084-27	2015	17 (142)	RCT3PH	6, 12	12	Teva Pharmaceutical Industries, Petach Tikva, Israel
GALA ¹⁹⁵ NR	2015	17 (142)	RCT3PH	6, 12	12	Teva Pharmaceutical Industries Ltd
GALA ^{196, 197} 01067521	2017	17 (142)	RCT3PH	0, 3, 6, 9, 12	12	Teva Pharmaceutical Industries, Petach Tikva, Israel
GIMN ¹⁹⁸ NR	2017	1 (23)	RCT4	6	6	NR
GLACIER ¹⁹⁹ 01874145	2015	1 (31)	RCT	(-1), 0, 1, 2, 4	4	Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Petach Tikva, Israel
GLANCE ²⁰⁰ NR	2009	2 (25)	RCT2	1, 2, 3, 4, 5, 6	6	Biogen Idec, Inc. and Elan Pharmaceuticals, Inc
IFNB MS ^{201, 202, 203, 204} NR	1993	2 (11)	RCT	24, 36	36	NR
IFNB MS ²⁰⁵ NR	2000	2 (11)	RCTPH	36, 6	60	Berlex Laboratories Inc
IMPROVE ^{206, 207} 00441103	2010	Multicêntrico (NR)	RCT3b	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	10	Merck Serono
INCOMIN ^{208, 209} NR	2002	1 (15)	RCT	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24	24	Istituto Superiore di Sanita' of the Italian Ministry of Health
MIRRO ²¹⁰ 01457924	2018	NR	RCT2b	0, 3, 6, 8	8	GlaxoSmithKline
MOMENTUM ¹⁰⁶ 01742052	2016	2 (84)	RCT2	1, 2, 3, 4, 5, 6	6	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
MOMENTUM ²¹¹ 01890655	2017	NR	RCT2EXT	12, 24	24	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
MSCRG ^{212, 213, 214, 215} NR	1996	1 (4)	RCT3	26, 52, 78, 104, 130, 156weeks	26	National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, and Biogen, Inc, Cambridge, MA
MSCRG ²¹⁶ NR	2000	NR	RCT3PH	0, 24	24	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), Biogen (Cambridge, MA)
MSCRG ²¹⁷ NR	2000	1 (4)	RCT3PH	12, 24	24	National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, and Biogen, Inc, Cambridge, MA
MSCRG ²¹⁸ NR	2011	1 (4)	RCT3PH	12, 24	24	Biogen
MSCRG, ASSURANCE ²¹⁹ NR	2010	NR	RCTPH	0, 24, 96, 180	180	Biogen
MSCRG, CHAMPS, DC, LTSE, LI ²²⁰ NR	2011	NR	RCT3PH	0, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48	48	Biogen

Acronímico, NCT	Ano de publicação	Número de países (Centros)	Tipo de estudo	Tempos de avaliação (meses)	Tempo de acompanhamento (meses)	Financiamento
MSCRG/LTSE ²²¹ NR	2005	1 (4)	RCT3EXT	0, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66	96	Biogen
Rudick 2000 ²²² NR	2000	1 (4)	RCT3	6, 12, 18, 24	24	National Institutes of Health, National Multiple Sclerosis Society, Biogen, Inc. and The Nancy Davis Center Without Walls
Ge 2000 ²²³ NR	2000	Multicêntrico (NR)	RCT3	6, 12, 18, 24	24	National Institutes of Health
Rovaris 2001 ²²⁴ NR	2001	NR	RCT, CT	9, 18	18	Teva Pharmaceutical Ltd
Panitch 2002 ¹⁶³ NR	2002	3 (56)	RCT	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	12	Serono International SA (Geneva, Switzerland)
Barbero 2004 ²²⁵ NR	2004	1 (1)	RCT	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	12	NR
Wroe 2005 ²²⁶ NR	2005	2 (9)	RCT	1, 2, 3,	3	Schering AG
Saida 2005 ²²⁷ NR	2005	1 (NR)	RCT	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24	24	Nihon Schering K.K
Etemadifar 2006 ²²⁸ NR	2006	1 (2)	RCT	6, 12, 24	24	NR
Cohen 2007 ²²⁹ NR	2007	1 (18)	RCT2	3, 6, 7, 8, 9	9	Teva Pharmaceuticals
Hurwitz 2008 ²³⁰ NR	2008	1 (14)	RCT	2, 4, 8, 12week	3	NR
Mazdeh 2010 ²³¹ NR	2010	1 (1)	RCT	6, 12, 18, 24	24	NO
Kappos 2011 ²³² 00676715	2011	20 (79)	RCT2	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6	6	Hoffmann-La Roche Ltd and Biogen Idec Inc
Calabrese 2012 ²³³ Rinaldi 2015 ²³⁴ NR	2012	NR	RCT4	12, 24	24	Merck Serono International S.A., Geneva, Switzerland
Sorensen 2014 ²³⁵ 00640328	2014	1 (13)	RCT2	1, 2, 3, 4, 5, 6	6	GlaxoSmithKline and Genmab
Olsson 2014 ²³⁶ 01006265	2014	23 (94)	RCT2b	3, 6	6	Actelion Pharmaceuticals
Mokhber 2015 ²³⁷ 201404195280N16	2015	1 (1)	RCT	0, 12	12	NO
Saida 2016 ²³⁸ NR	2016	1 (35)	RCT4	0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24	24	Biogen Japan Ltd
Schwartzbach 2017 ²³⁹ 1772199	2017	8 (34)	RCT2	3, 6, 12	12	GlaxoSmithKline
Montalban 2019 ²⁴⁰ 02975349	2019	2 (56)	RCT2	0, 3, 4, 5, 6, 12	12	EMD Serono
O'Connor 2006 ²⁴¹ NR	2006	2 (16)	RCT	6, 12, 18, 24, 30, 36 weeks	9	Sanofi-aventis

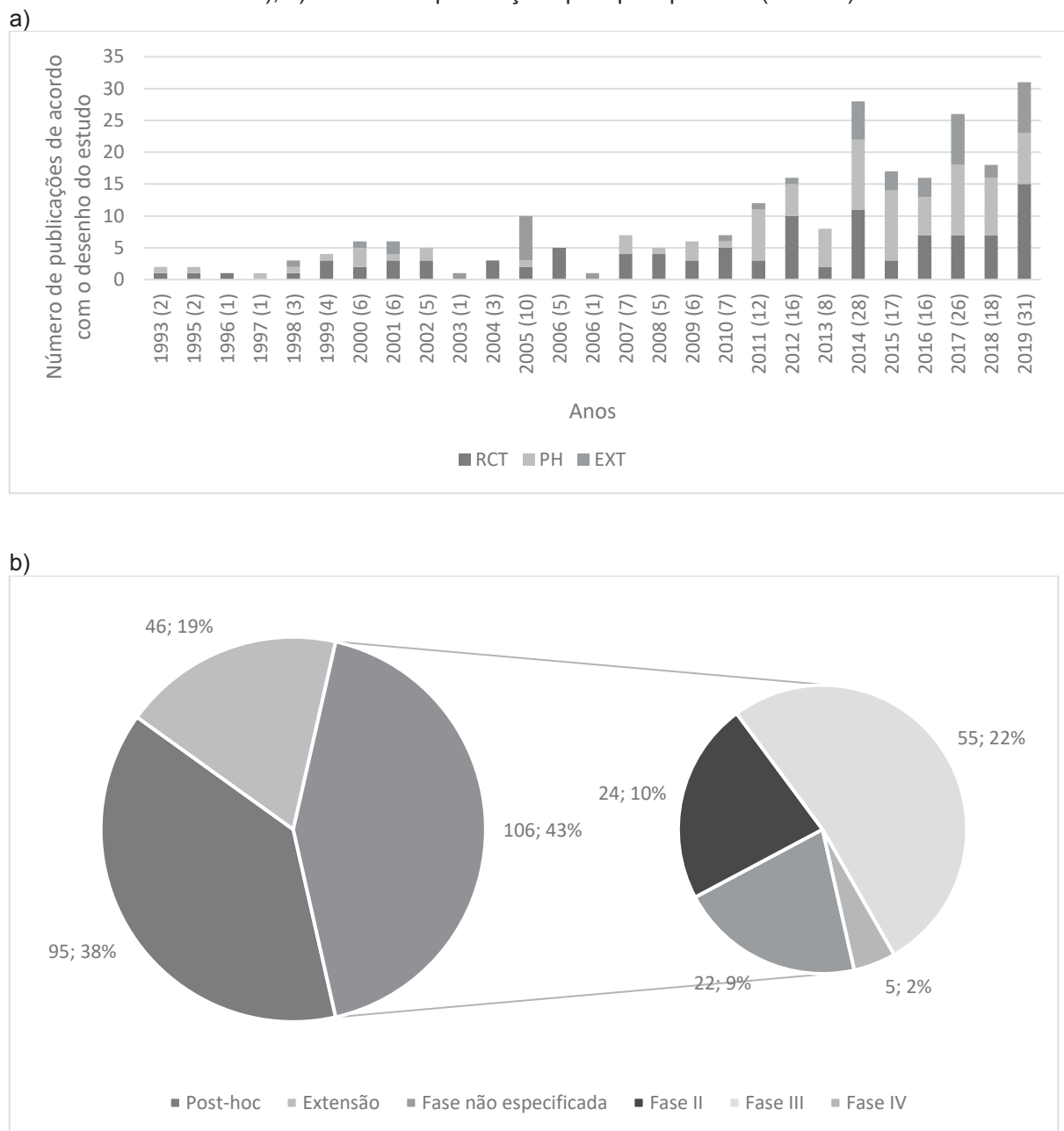
Acrônimo, NCT	Ano de publicação	Número de países (Centros)	Tipo de estudo	Tempos de avaliação (meses)	Tempo de acompanhamento (meses)	Financiamento
Confavreux 2012 ²⁴² 00228163	2012	2 (17)	RCT2EXT	9	9	Sanofi-aventis
OPERA ^{243, 244} 01247324	2017	32 (141)	RCT3	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24	24	F. Hoffmann-La Roche
OPERA I, OPERA II ⁵⁹ 01247324, 01412333	2018	NA	RCT3PH	6, 12, 24	24	F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland
OPERA I, OPERA II ^{59, 245, 246} 00676715, 01412333, 01247324	2019	NA	RCT2/3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18, 24	24	F. Hoffmann-La Roche
OPTIMS ²⁴⁷ NR	2008	1 (20)	RCT2	3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12	12	Bayer Schering
OWIMS ^{248, 249} NR	1999	5 (11)	RCT	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12	12	Ares-Serono International SA
PREFERMIS ²⁵⁰ 01623596	2018	1 (117)	RCT4	0, 1, 3, 9, 12	12	Novartis Pharmaceuticals Corporation, Oxford Pharma Genesis
PREFERMIS ²⁵¹ 01623596	2018	1 (117)	RCT4PH	0, 5, 10, 15	15	Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA
PRISMS ^{252, 253, 254, 255} NR	1998	9 (22)	RCT3	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24	24	Ares-Serono International SA
PRISMS ²⁵⁶ NR	2001	9 (22)	RCT3PH	0, 6, 12, 18, 24	24	Serono
PRISMS - LTFU ²⁵⁷ NR	2006	9 (19)	RCT3EXT	24, 48, 96	96	Serono
PRISMS - LTFU ²⁵⁸ NR	2011	9 (19)	RCT3PH	0, 24, 48, 96	96	Pharma AG
PRISMS - RERANDOM ²⁵⁹ NR	2005	9 (22)	RCT3EXT	6, 12, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 42, 48	48	Ares-Serono International SA
PRISMS - RERANDOM ²⁶⁰ NR	2005	9 (22)	RCT3EXT	0, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48	48	Serono International SA, Geneva, Switzerland
PRISMS, SPECTRIMS ²⁶¹ NR	2017	9 (22)	RCT3PH	(-1), 2, 3, 8, 9	24	Merck KGaA, Darmstadt, Germany
PRISMS, SPECTRIMS ²⁶² NR	2019	NA	RCT3PH	12, 24	24	EMD Serono, Inc., Rockland, MA, USA (a business of Merck KGaA, Darmstadt, Germany) and Pfizer Inc., New York, NY, USA
PRISMS-15 ²⁶³ NR	2015	9 (18)	RCT3EXT	24, 96, 180	180	Merck KGaA, Darmstadt, Germany
PRISMS-4 ²⁶⁴ NR	2001	3 (22)	RCTEXT	12, 24, 36, 48	48	Serono International SA (Geneva, Switzerland)
RADIANCE ²⁶⁵ 01628393	2016	13 (55)	RCT2/3	3, 6	6	Receptos, Inc
RADIANCE ²⁶⁶ 01628393	2019	13 (55)	RCT2EXT	6, 12, 24	30	Celgene Corporation
RADIANCE (SUNBEAM) ²⁶⁷ 02047734	2019	31 (147)	RCT3	0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24	24	Celgene Corporation

Acrônimo, NCT	Ano de publicação	Número de países (Centros)	Tipo de estudo	Tempos de avaliação (meses)	Tempo de acompanhamento (meses)	Financiamento
REFORMS ²⁶⁸ 00428584	2012	1 (27)	RCT3b	2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48 weeks	12	EMD Serono Inc. and Pfizer
REGARD ²⁶⁹ 00078338	2008	14 (81)	RCT	0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24	24	EMD Serono and Pfizer
Saida 2017 ²⁷⁰ 01416155	2017	NR	RCT2EXT	6, 9, 12	12	Biogen
Saida 2017 ^{271, 272} 01440101	2017	1 (25)	RCT2	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6	6	Biogen
SUNBEAM (RADIANCE) ²⁷³ 02294058	2019	20 (152)	RCT3	0, 1, 3, 6, 9, 12	12	Celgene Corporation
SYNERGY ²⁷⁴ 01864148	2019	12 (72)	RCT2	1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18	18	Biogen
TEMPO ^{275, 276, 277, 278} 00134563	2011	21 (127)	RCT3	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27	27	Sanofi-aventis
TEMPO ²⁷⁹ 00803049, 00134563	2016	21 (127)	RCTEXT	54, 108, 132, 156, 180, 204, 228, 252, 276, 300, 324, 348, 396	108	Sanofi Genzyme
TEMPO, TOWER ²⁸⁰ 00134563, 00751881	2018	NA	RCT3PH	NR	NR	Sanofi Genzyme
TENERE ²⁸¹ 00883337	2014	Transcontinental (NR)	RCT3	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24	24	Genzyme, a Sanofi company
TOWER ^{282, 283} 00751881	2014	26 (189)	RCT3	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33	33	Genzyme, a Sanofi company
TOWER ²⁸⁴ 00751881	2018	NR (32)	RCT3PH	0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33	33	Sanofi (China) Investment Co.
TOWER ²⁸⁵ 00751881	2018	NR (32)	RCT3PH	0, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96	24	Sanofi
TOWER ²⁸⁶ 00751881	2019	NR (32)	RCT3PH	0, 6, 12, 18, 24	24	Sanofi
TRANSFORMS ²⁸⁹ 00340834	2010	18 (172)	RCT3	1, 2, 3, 6, 9, 12	12	Novartis Pharma
TRANSFORMS ^{285, 290, 291} 00340834	2011	18 (172)	RCT3EXT	12, 24	24	Novartis Pharma
TRANSFORMS ²⁹² 00340834	2014	18 (172)	RCT3PH	12	12	Novartis Pharmaceuticals Corporation
Weinstein 1999 ²⁹³ NR	1999	1 (11)	RCT3	1, 12, 24	24	Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Petach Tikva, Israel
Wolinsky 2001 ²⁹⁴ NR	2001	NR	RCTEXT	NR	12	Teva Marion Partners

NCT: Clinical trial number; NR: Not reported; NO: No funding; RCT: Randomized controlled trial, phase not reported; RCT2: Randomized controlled trial, phase 2; RCT2b: Randomized controlled trial, phase 2b; RCT2/3: Randomized controlled trial, phase 2/3; RCT3: Randomized controlled trial, phase 3; RCT3b: Randomized controlled trial, phase 3b; RCT4: Randomized controlled trial, phase 4; RCTEXT: Randomized controlled trial, extension phase not reported; RCT2EXT: Randomized controlled trial, phase 2 extension; RCT2bEXT: Randomized controlled trial, phase 2b extension; RCT2/3EXT: Randomized controlled trial, phase 2/3 extension; RCT3EXT: Randomized controlled trial, phase 3 extension; RCTPH: Randomized controlled trial, phase not reported; RCT2PH: Randomized controlled trial, phase 2 post-hoc; RCT3PH: Randomized controlled trial, phase 3 post-hoc; RCT4PH: Randomized controlled trial, phase 4 post-hoc.

Os artigos incluídos foram publicados entre 1993 e 2019, sendo que mais de 70% foram publicados na última década. A maioria dos artigos em revisão foi ECRs (43%), sendo 52% destes de fase III, seguido de ECRs do tipo *post-hoc* (38%) e extensão (19%). Embora as análises *post-hoc* e de extensão tenham sido publicadas desde os primeiros anos, a publicação desses tipos de estudos se tornou mais consistente, respectivamente, na última década e nos últimos cinco anos. (Figura 8)

Figura 8. a) Número de publicações de acordo com desenho do estudo e ano de publicação (n = 247); b) Número de publicações por tipo e por fase (n = 247)



RCT: Randomized controlled trial, phase not reported; RCT2: Randomized controlled trial, phase 2; RCT3: Randomized controlled trial, phase 3; RCT4: Randomized controlled trial, phase 4; PH: Randomized controlled trial, *post-hoc*; phase not reported; EXT: Randomized controlled trial, extension phase not reported. Número entre parênteses corresponde ao total de publicações no ano.

Os estudos compreendidos na revisão de escopo incluíram 38.134 pacientes, sendo 68% mulheres. Os pacientes tinham média de 37 anos, variando de 27 a 51. A média do EDSS basal foi de 2,5, variando de 1,3 a 5,4. Quanto à duração da doença, a média foi de 5,6 anos, variando de 0,4 a 12 anos; enquanto o tempo médio desde os primeiros sintomas foi de 7,4 anos, variando de 2 a 16 anos. As principais características dos pacientes são apresentadas no APÊNDICE III.

Dos 76 estudos incluídos na revisão, 67 (88%) relataram resultados de eficácia clínica, totalizando 77 medidas de desfechos diferentes (Tabela 2)

O desfecho mais relatado foi a taxa anualizada de surto (ARR), que foi reportada em 84% dos estudos que avaliaram a eficácia clínica e em 74% do total de estudos incluídos na revisão. Seguido por EDSS e RFP (Relapse free patient) (51%, n = 34 cada). A maioria dos resultados de eficácia clínica (62%, n= 48) foi relatada por somente um a dois estudos.

Entre os resultados de eficácia que têm mais de uma medida condicionada à avaliação (ou seja, medidas de desfechos compostos de eficácia), cinco desfechos compostos foram identificados: os mais relatados foram “*proportion of patients with no evidence of radiological and clinic disease activity*” (NEDA-CR) relatado em 21% dos estudos (n = 14), seguido por “*proportion of patients with no evidence of clinic disease activity*” (NEDA-C) em 18% dos estudos (n = 12). Foi observado que 31 estudos reportaram 31 medidas de desfechos diferentes. (Tabela 2)

Tabela 2. Frequência de desfechos de eficácia clínica em relação ao total de estudos que avaliaram eficácia clínica

Desfecho	n (%)	Desfecho	n (%)	Desfecho	n (%)
ARR	56 (84)	PASAT 3	3 (4)	CNB - IPM	1 (1)
RFP	34 (51)	PRDPC12	3 (4)	CNB - VA	1 (1)
EDSS	34 (51)	TDPC	3 (4)	CNB - VF	1 (1)
TFR	32 (48)	9-HPT	2 (3)	CPDP	1 (1)
DPC12	25 (37)	AIX	2 (3)	CPSP	1 (1)
DPC24	20 (30)	ARMR	2 (3)	CRR	1 (1)
PPR	19 (28)	ARR/SEQ	2 (3)	DR	1 (1)
MSFC	17 (25)	ARR/SI	2 (3)	IDSS	1 (1)
NEDA-CR	14 (21)	AUC	2 (3)	LCLA	1 (1)
TDPC12	13 (19)	CRDPC	2 (3)	MFIS	1 (1)
TNR	12 (18)	DIC12	2 (3)	PASAT 2	1 (1)
NEDA-C	12 (18)	DIC24+	2 (3)	PFRSI	1 (1)
NR/NP	9 (13)	FCR	2 (3)	PFSEQ	1 (1)
PFDPC12	8 (12)	FSS	2 (3)	PMR	1 (1)
PFDPC24	6 (9)	SDMT	2 (3)	PMSR	1 (1)
TDPC24	6 (9)	T25FW	2 (3)	PRDPC24	1 (1)
ARSVR	5 (7)	TSR	2 (3)	PREDSS	1 (1)
DIC24	5 (7)	10/36 SRT - DR	1 (1)	RR	1 (1)
NSR	4 (6)	10/36 SRT - IR	1 (1)	RRD	1 (1)
ADL	3 (4)	ARMSR	1 (1)	TDPC48	1 (1)
ARRIC	3 (4)	ARRPA	1 (1)	TF	1 (1)
CNR	3 (4)	ARUR	1 (1)	WLGT	1 (1)
EDSS-I	3 (4)	BNBA	1 (1)	NEDA-CR3	1 (1)
EDSS-S	3 (4)	BSRT	1 (1)	NEDA-CR2	1 (1)
EDSS-W	3 (4)	BSRT - DR	1 (1)	EDA	1 (1)
NRS	3 (4)	BSRT - LS	1 (1)		

10/36 SRT – DR: 10/36 Spatial Recall Test-Delayed Recall; 10/36 SRT – IR: 10/36 Spatial Recall Test-Immediate recall; 9-HPT: Multiple sclerosis functional composite-subcategory 9-Hole Peg Test; ADL: Activities of daily living; AIX: Ambulation index; ARMR: Annualized relapse mild rate; ARMSR: Annualized rate of moderate or severe relapse; ARR: Annualized relapse rate; ARR/SEQ: Annualized rate of relapse with sequelae-EDSS/FS; ARR/S: Annualized rate of relapse with sequelae-investigator; ARRIC: Annualized relapse with incomplete recovery rate; ARPPA: Patient-based annualized relapse rate; ARSVR: Annualized relapse severe/intense rate; ARUR: Annualized relapse unknown rate; AUC: Under the EDSS/time curve; BNBA: Z-score in brief neuropsychological battery composite; BSRT: Buschke Selective Reminding Test-Consistent long-term retrieval; BSRT-DR: Buschke Selective Reminding Test-Delayed recall; BSRT-LS: Buschke Selective Reminding Test-Long-term storage; CNB-IPM: Z-score change in comprehensive neuropsychological battery performance, information processing/memory; CNB-VA: Z-score change in comprehensive neuropsychological battery performance, verbal abilities/attention span; CNB-VF: Z-score change in comprehensive neuropsychological battery performance, visuospatial abilities/ executive functions; CNR: Cumulative numbers of confirmed relapses; CPDP: Cumulative probability of sustained disability progression; CPSP: Cumulative percentages of subjects with progression; CRDPC: Cumulative rate of sustained disability progression; CRR: Cumulative relapse rate; DIC12: Disability improvement confirmed at 12 weeks; DIC24: Disability improvement confirmed at 24 weeks; DIC24+: Disability improvement confirmed at 24 weeks $\geq 20\%$; DPC12: Disability progression confirmed at 12 weeks; DPC24: Disability progression confirmed at 24 weeks; DR: Duration of relapse or median duration of relapse; EDA: Evidence of disease activity; EDSS: Expanded disability status scale score, change or mean; EDSS-I: Expanded disability status scale score – improved; EDSS-S: Expanded disability status scale score – stable; EDSS-W: Expanded disability status scale score – worsened; FCR: Frequency of relapses or frequency of clinical exacerbations; FSS: Functional system score; IDSS: Median area under the curve for EDSS; LCLA: Multiple sclerosis functional composite-Low-contrast letter acuity; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple sclerosis functional composite; NEDA-C: Proportion of patients with No Evidence of Clinic Disease Activity; NEDA-CR: Proportion of Patients with No Evidence of Radiological and Clinic Disease Activity; NEDA-CR2: Proportion of patients with No Evidence of Clinic Disease Activity Mild or Moderate; NEDA-CR3: Proportion of patients with No Evidence of Clinic Disease Activity Severity; NR/NP: Number of patients for number of relapses categories; NRS: Neurologic Rating Scale; NSR: Number of confirmed relapses by severity; PASAT 2: Multiple sclerosis functional composite-subcategory Paced Auditory Serial Addition Test 2 seconds; PASAT 3: PSAT 3 seconds; PFDPC12: Percentage of patients free disability improvement confirmed at 12 weeks; PFDPC24: PFDPC12 at 24 weeks; PFRSI: Percentage of patients free relapses with sequelae-investigator; PFSEQ: Percentage of patients free relapses with sequelae-EDSS/FS; PMR: Percentage of patients with at least one major relapse; PMSR: Percentage of patients

with moderate/severe relapses; PPR: Proportion or number of patients with relapse; PRDPC12: Probability of disability improvement confirmed at 12 weeks; PRDPC24: PDFPC at 24 weeks; PREDSS: Patient-reported EDSS; RFP: Relapse free patient; RR: Relapse rate ratio; RRD: Relapse-induced residual disability; SDMT: Multiple sclerosis functional composite-Symbol digit modalities test; T25FW: Multiple sclerosis functional composite-subcategory Timed 25-foot walk; TDPC: Time to disability progression confirmed; TDPC12: Time to 12-week confirmed disability progression; TDPC24: Time to 24-week confirmed disability progression; TDPC48: Time to 48-week confirmed disability progression; TF: Time to failure; TFR: Time to first relapse; TNR: Total number of events or relapses; TSR: Time to second relapse; WLGT: Word List Generation Test.

Ao analisar as medidas de desfechos de eficácia clínica avaliadas ao longo dos anos, observamos que a ARR, EDSS, RFP, *“Time to first relapse”* (TFR), DPC12 e DPC24 continuam sendo as medidas mais reportadas, enquanto o *“Number of patients for number of relapses categories”* (NR / NP), *“Expanded disability status scale score – improved”* (EDSS-I), *“Expanded disability status scale score – stable”* (EDSS-S) e *“Expanded disability status scale score – worsened”* (EDSS-W) diminuem gradualmente os reportes até os dias atuais. MSFC, NEDA-CR, NEDA-C, *“Disability improvement confirmed at 24 weeks”* (DIC24) e *“Disability improvement confirmed at 12 weeks”* (DIC12) mostraram um aumento nos registros desde 2004. Das 77 medidas de desfechos de eficácia clínica identificadas nesta revisão de escopo, 42% (n = 32) não são reportadas no período de 1993 a 2002, 42% (n = 32) não são reportadas entre 2003 a 2012 e 48% (n = 37) não são não reportadas a partir de 2013 (Tabela 3).

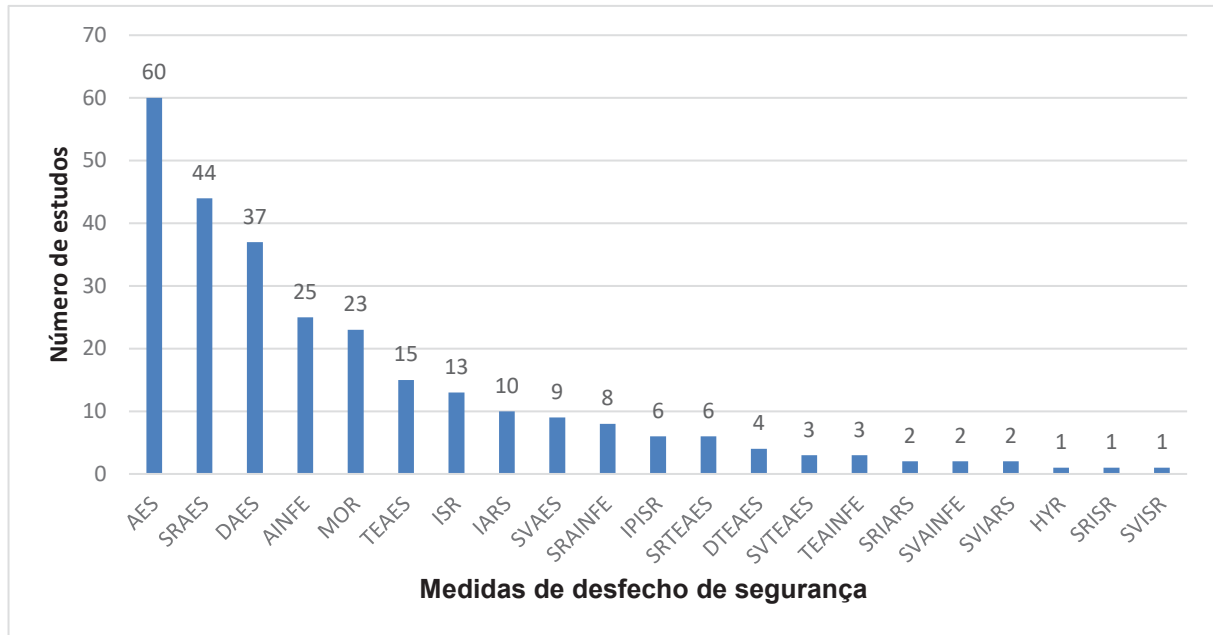
Tabela 3. Desfechos de eficácia clínica mais reportados de acordo com ano de publicação.

1993 to 2002			2003 to 2012			2013 to 2019		
(n = 12 efficacy studies)			(n = 32 efficacy studies)			(n = 23 efficacy studies)		
Outcome		n (%)	Outcome		n (%)	Outcome		n (%)
1	ARR	10 (83)	1	ARR	25 (78) ↓	1	ARR	21 (91) ↑
2	EDSS	7 (58)	2	RFP	17 (53) ↑	2-3	EDSS	11 (48) ↓
3-4	RFP	6 (50)	3-4	EDSS	16 (50) ↓	2-3	RFP	11 (48) ↓
3-4	TFR	6 (50)	3-4	TFR	16 (50) =	4	TFR	10 (43) ↓
5	DPC12	5 (42)	5	DPC24	12 (38) ↑	5-6	DPC12	9 (39) ↑
6-8	NR/NP	3 (25)	6-7	DPC12	11 (34) ↓	5-6	MSFC	9 (39) ↑
6-8	PPR	3 (25)	6-7	PPR	11 (34) ↑	7-8	DPC24	6 (26) ↓
6-8	TDPC12	3 (25)	8	TNR	10 (31) ↑	7-8	TDPC12	6 (26) ↑
9-15	AIX	2 (17)	9	NEDA-C	10 (31) ↑	9	PPR	5 (22) ↓
9-15	AUC	2 (17)	10	NEDA-CR	9 (28) ↑	10-11	PFDPC12	4 (17) ↑
9-15	DPC24	2 (17)	11	MSFC	7 (22) ↑	10-11	NEDA-CR	4 (17) ↓
9-15	EDSS-I	2 (17)	12	NR/NP	5 (16) ↓	12	ARSVR	3 (13) ↑
9-15	EDSS-S	2 (17)	13-16	DIC24	4 (13) ↑	13-17	DIC12	2 (9) ↑
9-15	EDSS-W	2 (17)	13-16	PFDPC12	4 (13) ↑	13-17	PFDPC24	2 (9) ↓
9-15	TDPC24	2 (17)	13-16	PFDPC24	4 (13) ↑	13-17	TDPC24	2 (9) ↑
			13-16	TDPC12	4 (13) ↓	13-17	TNR	2 (9) ↓
						13-17	NEDA-C	2 (9) ↓

AIX: Ambulation index; ARR: Annualized relapse rate; ARSVR: Annualized relapse severe/intense rate; AUC: Under the EDSS/time curve; DIC12: Disability improvement confirmed at 12 weeks; DIC24: Disability improvement confirmed at 24 weeks; DPC12: Disability progression confirmed at 12 weeks; DPC24: Disability progression confirmed at 24 weeks; EDSS: Expanded disability status scale score, change or mean; EDSS-I: Expanded disability status scale score – improved; EDSS-S: Expanded disability status scale score – stable; EDSS-W: Expanded disability status scale score – worsened; MSFC: Multiple sclerosis functional composite; NEDA-C: Proportion of patients with No Evidence of Clinic Disease Activity; NEDA-CR: Proportion of Patients with No Evidence of Radiological and Clinic Disease Activity; NR/NP: Number of patients for number of relapses categories; PFDPC12: Percentage of patients free disability improvement confirmed at 12 weeks; PFDPC24: Percentage of patients free disability improvement confirmed at 24 weeks; PPR: Proportion or number of patients with relapse; RFP: Relapse free patient; TDPC12: Time to 12-week confirmed disability progression; TDPC24: Time to 24-week confirmed disability progression; TFR: Time to first relapse; TNR: Total number of events or relapses.

Foram encontradas 21 medidas de desfecho de segurança em 84% dos estudos. A proporção de pacientes com ao menos um evento adverso foi a medida mais reportada (94%), seguido de pacientes com ao menos um evento adverso grave (69%) e pacientes que descontinuaram tratamento devido a eventos adversos (58%). Já reações de hipersensibilidade, reações graves no local da injeção e reações graves associadas à infusão das terapias foram reportadas somente em um estudo cada (Figura 9).

Figura 9. Desfechos de segurança identificados.



AES; Any adverse events; AINFE; Any infection event; DAES; Discontinuation due adverse events; DTEAES; Discontinuation treatment-emergent adverse events; HYR; Hypersensitivity reactions; IARS; Infusion-associated reactions; IPISR; Immediate post-injection reaction; ISR; Injection site reactions; MOR; Mortality; SRAES; Serious adverse events; SRAINFE; Serious any infection event; SRIARS; Serious infusion-associated reactions; SRISR; Serious injection site reactions; SRTEAES; Serious treatment-emergent adverse events; SVAES; Severe adverse events; SVAINFE; Severe any infection event; SVIARS; Severe infusion-associated reactions; SVISR; Severe injection site reactions; SVTEAES; Severe treatment-emergent adverse events; TEAES; Treatment-emergent adverse events; TEAINFE; Treatment-emergent infections event.

A maioria dos autores não definiu claramente as medidas de desfecho avaliadas nos estudos. A definição de surto em si, que faz parte da maioria das definições dos desfechos de eficácia clínica analisados, é altamente divergente. Das 77 medidas de desfecho de eficácia clínica encontradas, 36 (47%) apresentaram ao menos uma definição reportada, 13 (17%) ao menos duas definições e para as outras 36 (50%) nenhuma definição foi reportada.

Para compor a definição de surto, foram identificados 30 critérios diferentes nas 179 publicações que relataram eficácia clínica, agrupados em sete domínios (Tabela 4). Os critérios com maior frequência e, portanto, maior concordância, foram com relação à duração dos episódios ("*At least 24 hours*"), separação entre episódios ("*Separated from the onset of other confirmed relapses by at least 30 days*"), ambos reportados em 74% (167) dos artigos; e com relação à ausência de fatores de confusão ("*Not associated with fever or infection*"), reportado em 71% (n = 160) das publicações. No entanto, dos 30 critérios diferentes identificados nas definições de surto, 40% foram citados apenas uma vez. (APÊNDICE IV)

Tabela 4. Domínios e critérios que definem surtos.

Domains	Criteria	Articles, n (%)
1 – Occurrence, worsening or recurring symptoms	Occurrence of new, worsening or recurring symptoms (or abnormalities)	7 (4)
	Occurrence of new symptom (or abnormality) or worsening of an old one	30 (17)
	Occurrence of new or recurrent symptom (or abnormality)	26 (15)
	Appearance of new neurological symptoms	2 (1)
	Appearance of a new or worsening recurrent symptom	1 (1)
	Acute or subacute appearance of a new neurological abnormality	1 (1)
	Not reported	112 (63)
2 – Confounding clinical factors	Not associated with fever or infection (or without fever only) (or present at normal body temperature)	46 (26)
	Without adverse reaction to prescribed medication	1 (1)
	With no other obvious cause (or not attributable to confounding clinical factors)	5 (3)
	Not reported	128 (72)
3 – Episode duration	At least 24 hours (or more than 24 hours)	48 (27)
	At least 48 hours	13 (7)
	Not reported	118 (66)
4 – Lag time between event	Separated from the onset of other confirmed relapses by at least 30 days (or 30 days of clinical stability or improvement)	46 (26)
	Occurring \geq 30 days after a preceding demyelinating event	1 (1)
	Not reported	132 (74)
5 – Neurological findings	Accompanied by new objective neurologic findings	15 (8)
	Accompanied by appropriate objective findings on neurological examination	5 (3)
	Not reported	159 (89)
6 – Score change	Objective change of at least point in KFSS score	2 (1)
	Increase of at least 1.0 point on EDSS	3 (2)
	Increase in EDSS score	21 (12)
	Increase of \geq 1 point when EDSS = 0	1 (1)
	Increase of \geq 1 point in two FSS	22 (12)
	Increase of \geq 2 points in one FSS (excluding scores for the bowel/bladder and cognition functions) (or cerebral functions)	12 (7)
	Increase of \geq 2 points in one FSS	10 (6)
	Increase of \geq 1 in the EDSS score if the previous EDSS score was \leq 5.5	1 (1)
	Increase of \geq 0.5 if the previous EDSS score was \geq 6	1 (1)
	Increase of \geq 1.5 in the EDSS score if the previous EDSS score was 0	1 (1)
	$>$ 1.0 point in the pyramidal, cerebellar, brainstem, or visual FSS	1 (1)
	New changes on Scripp's Neurological Rating Scale (\geq 7 points)	1 (1)
	Not reported	145 (81)
7 – Index episode / date	Increase... compared to the last scheduled	1 (1)
	Increase ... from the previous clinically stable assessment	5 (3)
	Increase... relative to baseline	1 (1)
	Not reported	172 (96)

Dados em negrito e sublinhado correspondem aos critérios mais relatados. Conteúdo não traduzido para o português pelo risco de agregar mais discrepâncias e erros de interpretação.

A definição de surto com mais critérios (total de 10 critérios) foi citada em um único estudo (*New, worsening or recurrent neurological symptoms attributed to multiple sclerosis that lasted for at least 24 hours without fever or infection, or adverse*

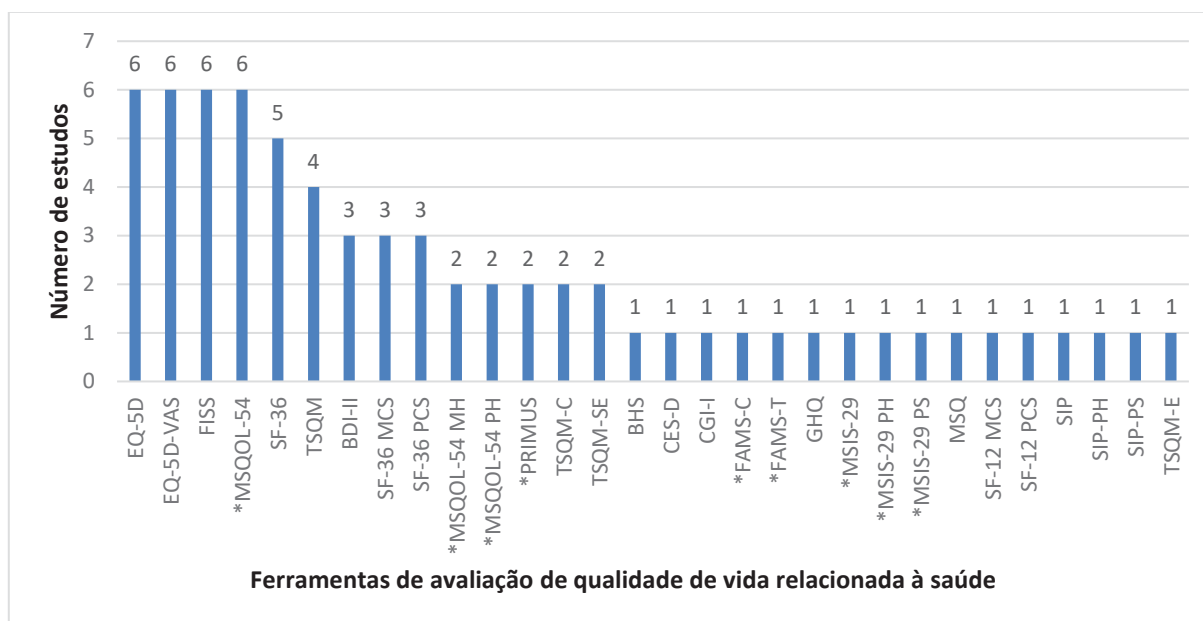
*reaction to prescribed medication, preceded by a stable or improving neurological status of at least 30 days, accompanied by an increase of ≥ 1 grade in ≥ 2 functional scales of the EDSS score, an increase of ≥ 2 grades in 1 functional scale of the EDSS score or an increase of ≥ 1 in the EDSS score if the previous EDSS score was ≤ 5.5 , or ≥ 0.5 if the previous EDSS score was ≥ 6 , or an increase of ≥ 1.5 in the EDSS score if the previous EDSS score was 0).*²¹¹ Enquanto a definição mais citada foi reportada em nove publicações (*Occurrence of new or recurrent symptom (or abnormality) not associated with fever or infection (or without fever only) (or present at normal body temperature) at least 24 hours (or more than 24 hours) and accompanied by new objective neurologic findings*).^{79, 85, 87, 106, 142, 148, 149, 154, 200} Todas as definições de surtos são apresentadas no APÊNDICE V.

DPC12 e DPC24 foram as medidas dos desfechos que apresentaram as maiores variações nas definições apresentadas pelos autores (n = 10), seguidas por NEDA-CR (n = 6). A ARR apresentou duas definições diferentes: *‘Total number of relapses divided by patient-years in the study’* (n = 14)^{81, 95, 137, 145, 240, 242, 245, 275, 276, 281, 284, 290} and *‘Number of confirmed relapses per year’* (n = 8)^{173, 177, 182, 185, 187, 188, 191, 197}. Todas as definições extraídas podem ser encontradas no APÊNDICE VI.

Apesar de 21 desfechos de segurança terem sido identificados, apenas nove reportaram definição, sendo que cinco medidas de desfecho apresentaram ao menos três definições diferentes. As definições dos desfechos de segurança são reportadas no APÊNDICE VII.

As ferramentas de avaliação de QVRS foram reportadas em 29% dos estudos. Foram identificados 30 reportes, dos quais 70% são ferramentas genéricas para avaliar qualidade de vida em qualquer população, sendo reportadas medidas globais e de seus domínios. A ferramenta EQ-5D foi utilizada em 27% dos estudos que avaliaram qualidade de vida, porém somente 8% de todos os estudos reportaram esses dados. O mesmo ocorreu para o questionário EQ-5D-VAS e a ferramenta *Fatigue Severity Scale* (FISS). De todas as 30 ferramentas identificadas, 53% foram reportadas uma única vez, representando 5% dos estudos que avaliaram qualidade de vida, e somente 1% de todos os estudos da revisão de escopo (Figura 10).

Figura 10. Ferramentas de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde identificadas.



*: Specific tools for multiple sclerosis; BDI-II: Beck Depression Inventory second edition score; BHS: Beck Hopelessness Scale; CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Rating Scale; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement score; EQ-5D: EuroQoL 5 dimension health utility; EQ-5D-VAS: EuroQoL 5 dimension health utility visual analogue scale; FAMS-C: Functional Assessment in Sclerosis Multiple Component; FAMS-T: Functional Assessment in Sclerosis Multiple Total; FISS: Fatigue Severity Scale; GHQ: General Health Questionnaire; MSIS-29: 29-item Multiple Sclerosis Impact Scale; MSIS-29 PH: 29-item Multiple Sclerosis Impact Scale - physical health; MSIS-29 PS: 29-item Multiple Sclerosis Impact scale - psychological health; MSQ: Medication Satisfaction Questionnaire; MSQOL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54 questionnaires; MSQOL-54 MH: Multiple Sclerosis Quality of Life-54 questionnaires - Mental health composites; MSQOL-54 PH: Multiple Sclerosis Quality of Life-54 questionnaires - Physical health composites; PRIMUS: Patient Reported Outcome indices for Multiple Sclerosis; SF-12 MCS: 12-item Short Form Health Survey - Mental Component Summary; SF-12 PCS: 12-item Short Form Health Survey -Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Survey Physical Functioning and General Health Perceptions; SF-36 MCS: 36-Item Short Form Survey Physical Functioning and General Health Perceptions - Mental Component Summary; SF-36 PCS: 36-Item Short Form Survey Physical Functioning and General Health Perceptions - Physical Component Summary; SIP: Sickness Impact Profile; SIP-PH: Sickness Impact Profile - Physical scores; SIP-PS: Sickness Impact Profile - Psychosocial scores; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TSQM-C: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - Score Convenience; TSQM-E: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - Score Effectiveness; TSQM-SE: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - Score Side Effects.

Entre os 30 reportes de ferramentas, somente 13% são ferramentas globais específicas de avaliação de qualidade de vida em pacientes com EM. A mais citada é a ferramenta MSQoL-54 que vem sendo utilizada desde 2012. Essa é a mais completa, com 12 critérios, preenchendo os quatro domínios propostos da WHOQOL-BREF, enquanto as ferramentas EQ-5D, *Beck Depression Inventory second edition score* (BDI-II) e FISS apesarem de ser utilizadas há mais tempo, possuem menos critérios (respectivamente, 2, 1 e 1), sendo todas genéricas (aplicáveis para qualquer população) (Tabela 5). Nos seis últimos anos da análise, novas ferramentas específicas foram reportadas, como *29-item Multiple Sclerosis Impact Scale* (MSIS-29) e *Patient Reported Outcome indices for Multiple Sclerosis* (PRIMUS) com dois critérios cada uma, e genéricas como *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM), que possui quatro domínios que não se enquadram nos

domínios propostos pela Organização Mundial da Saúde, por se tratar de um questionário relacionado diretamente a medicamentos. (APÊNDICE VIII)

Tabela 5. Reportes de QVRS segundo proporção de citações e cumprimento aos domínios propostos pela WHOQOL-BREF

Ferramentas	Proporção em relação aos estudos que avaliaram QVRS	Proporção em relação a todos estudos	Domínios propostos pela WHOQOL-BREF de avaliação de qualidade de vida			
			Físico	Psicológico	Relações Sociais	Ambiente
BDI-II	14%	4%		X		
BHS	5%	1%		X		
CES-D	5%	1%		X		
CGI-I	5%	1%	X	X	X	X
EQ-5D	27%	8%	X	X		
EQ-5D-VAS	27%	8%			NA	
FAMS-C*	5%	1%			NA	
FAMS-T*	5%	1%	X	X	X	X
FISS	27%	8%	X			
GHQ	5%	1%		X		
MSIS-29 PH*	5%	1%			NA	
MSIS-29 PS*	5%	1%			NA	
MSIS-29*	5%	1%	X	X		
MSQ	5%	1%	X	X	X	
MSQOL-54 MH*	9%	3%			NA	
MSQOL-54 PH*	9%	3%			NA	
MSQOL-54*	27%	8%	X	X	X	X
PRIMUS*	9%	3%	X		X	
SF-12 MCS	5%	1%			NA	
SF-12 PCS	5%	1%			NA	
SF-36	23%	7%	X	X	X	X
SF-36 MCS	14%	4%			NA	
SF-36 PCS	14%	4%			NA	
SIP	5%	1%	X	X	X	X
SIP-PH	5%	1%			NA	
SIP-PS	5%	1%			NA	
TSQM	18%	5%			NA	
TSQM-C	9%	3%			NA	
TSQM-E	5%	1%			NA	
TSQM-SE	9%	3%			NA	

*. Specific tools for multiple sclerosis; BDI-II: Beck Depression Inventory second edition score; BHS: Beck Hopelessness Scale; CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Rating Scale; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement score;

EQ-5D: EuroQoL 5 dimension health utility; FAMS-T: Functional Assessment in Sclerosis Multiple Total; FISS: Fatigue Severity Scale; GHQ: General Health Questionnaire; MSIS-29: 29-item Multiple Sclerosis Impact Scale; MSQ: Medication Satisfaction Questionnaire; MSQOL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54 questionnaires; PRIMUS: Patient Reported Outcome indices for Multiple Sclerosis; SF-12 MCS: 12-item Short Form Health Survey - Mental Component Summar; SF-12 PCS: 12-item Short Form Health Survey -Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Survey Physical Functioning and General Health Perceptions; SIP: Sickness Impact Profile; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; NA: não aplicado.

Os subgrupos populacionais foram reportados em 18% de todos os registros incluídos nessa revisão de escopo, sendo identificadas 26 categorias, entre os anos de 1995 e 2019. Em 2014, foi publicado o maior número de registros, contendo esses dados, representando 17% das publicações. (Tabela 6)

Coles 2011 e Cohen 2019 foram as publicações que mais analisaram subgrupos populacionais, com dez e nove subgrupos cada um, respectivamente.^{111, 267} Dos registros que reportaram análise de subgrupos, 15% analisaram somente um subgrupo.^{134, 178, 219, 227, 262, 263}

O subgrupo populacional mais citado em 73% dos registros, foi o EDSS basal. Os valores de corte mais reportados foram $\leq 3,5$ e $> 3,5$, representando 36%. A faixa etária foi reportada em 54% dos estudos e apresentou oito cortes diferentes. O corte mais reportado (45% das publicações), foi idade ≤ 40 anos e > 40 anos. O mesmo aconteceu para presença de surtos, entretanto, foram encontrados, 10 diferentes classificações para número de surtos e seis categorias diferentes de tempo considerado no histórico, sendo 63% sobre os surtos que ocorreram no último ano.

Tratamento prévio com TMD também foi um fator classificador de subgrupo, sendo reportado em 51% das publicações, com oito formas diferentes de reporte. A categoria dicotômica “sim” e “não” foi a mais expressa (67% dos registros).

Somente 10% dos registros reportaram a raça dos pacientes que participavam dos estudos,^{111, 146, 266, 273}, porém 75% classificaram a população de maneira genérica em brancos e não brancos.

Tabela 6. Subgrupos populacionais mais reportados

ACRÔNIMO	SEXO	IDADE	EDSS	SURTO	VOLUME DE LESÃO EM T2	USO DE TMDs PRÉVIO	LESÃO GADOLÍNEO
ADVANCE ⁸³	Male, Female	< 40; ≥ 40	< 4; ≥ 4	≤ 2; ≥ 2 (últimos 3 anos)	≤ median; > median		Absent; Present
AFFIRM ⁸²			< 3,0; ≥ 3,0				
AFFIRM, SENTINEL ⁸⁸	Male, Female	< 40; ≥ 40	≤ 3,5; > 3,5	1; 2; ≥ 3 (último ano)	< 9; ≥ 9		0; ≥ 1
BEYOND ¹⁰²		< 50; ≥ 50; < 40; ≥ 40					
CAMMS223 ¹¹¹	Male, Female	< 31; ≥ 31	< 2; ≥ 2	≤ 2; ≥ 2 (últimos 2 anos)	< 9,96mL; ≥ 9,96mL	Alentuzumab cycles 2; Alentuzumab cycles 3	
CLARITY ²⁸⁵		≤ 40; > 40	≤ 3,0; ≥ 3,5	≤ 1; ≥ 2 (último ano)	0-25%; 26-50%; 51-75%; >75%	Yes; No	0; ≥ 1
CLARITY ¹²⁷	Male, Female	≤ 40; > 40	≤ 3,0; ≥ 3,5	≤ 1; 2; ≥ 3 (último ano)	> median; ≤ median	Prior DMD therapy; Prior DMD non- responder; Prior DMD failure; DMD-naive	0; ≥ 1
CMSSG ¹³⁴				0; 1; 2; 3; 4; ≥ 5 (8 anos de estudo)			
CONFIRM ¹³⁹	Male, Female	≤ 40; > 40	≤ 2,0; > 2,0; ≤ 3,5; > 3,5	≤ 1; ≥ 2 (último ano)	≤ median; > median	Yes; No	Absent; Present
CONFIRM, DEFINE ¹⁴⁴	Male, Female	< 40; ≥ 40	≤ 2; > 2	≤ 1; ≥ 2 (último ano)	≤ median; > median	Yes; No	Absent; Present
CONFIRM, DEFINE, FREEDOMS, FREEDOMS II, TEMPO ⁸¹		Median age 29; age 45	0-3,5; 4	1; 2 (último ano)	$\wedge(1/3) = 10$; $\wedge(1/3) = 22$	0; 1	0; 2
DC ¹⁵²			≥ 4,0; ≥ 6,0				0; ≥ 1
DEFINE ⁵⁷	Male, Female	< 40; ≥ 40	≤ 2; > 2	≤ 1; ≥ 2 (último ano)			0; 1-4; 5-8; ≥ 9; Unknown
DEFINE ¹⁵³	Male, Female	< 40; ≥ 40	≤ 2,0; > 2,0; ≤ 3,5; > 3,5	≤ 1; ≥ 2 (último ano)	≤ median; > median	Yes; No	Absent; Present
DEFINE ¹⁵⁵				Yes; No (6 meses, 1 ano e 2 anos)			
FREEDOMS ¹⁷³	Male, Female	≤ 40; > 40;	0-3,5; > 3,5	> 1; ≤ 1; > 2; 2; 1 (último ano)	≤ 3300 mm3; > 3300 mm3	Yes; No	0; ≥ 1
FREEDOMS ¹⁷⁸					prior use of IFNβ; prior use of GA; IFNβ- naive; GA-naive		
FREEDOMS ¹⁷⁹			0-3,5; > 3,5		≤ 3300 mm3; > 3300 mm3	Yes; No	
FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS ¹⁸⁷	Male, Female	≤ 40; > 40	0 - 2,5; ≥ 3	≤ 2; ≥ 3 (últimos 2 anos)		naive; previously treated; IFN naive; IFN treated; GA naive; GA treated; IFN or GA naive; IFN or GA treated	

ACRÔNIMO	SEXO	IDADE	EDSS	SURTO	VOLUME DE LESÃO EM T2	USO DE TMDs PRÉVIO	LESÃO GADOLÍNEO
FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS ⁵⁸		≤ 20; ≤ 30					
IFNB MSSG ²⁰¹			< 3,0; ≥ 3,0				
MSCRG ²¹⁴			> 1; > 2; > 3; > 4				
MSCRG, ASSURANCE ²¹⁹			4,0; 6,0; 7,0				
Saida 2005 ²²⁷							
Wolinsky 2001 ²³⁴			EDSS IMPROVED; UNCHANGED; WORSENED	Relapse free; relapsed durante o estudo)			
OPERA I, OPERA II ²⁴⁶	Male, Female	< 40; ≥ 40	< 4; ≥ 4; < 2,5; ≥ 2,5	≤ 1; ≥ 2 (último ano)		Yes; No	0; ≥ 1
PRISMS ²⁵⁴			≤ 3,5; > 3,5				
PRISMS ²⁵⁵	Male, Female	≤ 40; > 40	≤ MEDIAN; > MEDIAN	< 3; ≥ 3 (até 1 ano)			
PRISMS-15 ²⁶³			≥ 4; ≥ 6				
RADIANCE (SUNBEAM) ²⁶⁷	Male, Female	≤ 40; > 40	≤ 3,5; > 3,5	2; > 2 (último ano)		Yes; No	Absent; Present
SUNBEAM (RADIANCE) ²⁷³	Male, Female	≤ 40; > 40	≤ 3,5; > 3,5	2; > 2 (último ano)		Yes; No	Absent; Present
SYNERGY ²⁸⁸		≤ 40; > 40	< 3; ≥ 3			Yes; No	Absent; Present
TEMPO ²⁷⁵	Male, Female	< 38; ≥ 38	≤ 3,5; > 3,5;	≤ 1; 2; 3; ≥ 4 (últimos 2 anos)	< 13mL; ≥ 13mL	Yes; No	0; ≥ 1
TEMPO ²⁷⁸	Male, Female	< 38; ≥ 38	≤ 3,5; > 3,5;	≤ 1; 2; 3; ≥ 4 (últimos 2 anos)	< 13mL; ≥ 13mL	Yes; No	0; ≥ 1
TEMPO, TOWER ²⁸⁰					≥ 2 prior DMT; 1 prior DMT; No prior DMT		
TRANSFORMS ²⁸⁷	Male, Female		0 - 3,5; > 3,5	0-1; > 1 (último ano)	> 2800 mm ³ ; ≤ 2800 mm ³	Yes; No	Absent; Present
TRANSFORMS ²⁸⁹	Male, Female	≤ 40; > 40	0 - 3,5; > 3,5	> 1; ≤ 1 (último ano)	≤ 3300mm ³ ; > 3300mm ³	Yes; No	(- 0); ≥ 1
TRANSFORMS ²⁹²					IFNB-A; GA-NAIVE		

DMD: disease-modifying drugs; DMT s: disease-modifying therapy; EDSS: status da escala expandida da incapacidade; GA: Glatiramer; IFNB-A: Interferon beta 1a; TMDs: Terapias modificadoras da doença..

5 DISCUSSÃO

Em nossa revisão de escopo identificamos a prevalência de 171 medidas diferentes de desfechos de eficácia clínica, segurança e ferramentas de avaliação de qualidade de vida em pacientes com EMR em 76 estudos clínicos, apoiadas em uma variedade de definições inconsistentes.

Lavery et al. (2014) e Uitdehaag (2018) conduziram revisões não sistemáticas, ou seja com menor qualidade metodológica, com o objetivo de avaliar as mudanças nas medidas de desfechos usadas em ensaios clínicos de fase três ou em andamento para EMRR e EM progressiva, e incluíram, respectivamente, 19 estudos publicados e não publicados até 2012¹² e 40 estudos até 2017.²⁹⁶ Em ambas as revisões, foram identificadas 12 medidas de desfecho para avaliar a eficácia clínica, enquanto nosso estudo encontrou 72 diferentes medidas.^{12, 296} Essa discrepância provavelmente se deve à abordagem sistemática da revisão de escopo, à data de atualização da pesquisa e aos critérios de inclusão mais abrangentes para estudos post-hoc e de extensão.

As medidas de desfechos utilizadas são imperfeitas, em grande parte devido à pesquisa de novos medicamentos que podem exigir medidas diferentes, além das variações na apresentação da doença em toda a população ou até mesmo em um mesmo indivíduo ao longo do tempo. Esses aspectos que agravam a necessidade de capturar alterações dentro de um curto período de duração do ensaio clínico para uma doença com um curso clínico prolongado.²⁹⁷

Análises *post-hoc* foram reportadas pela maior parte dos estudos encontrados. Nesse sentido análises não definidas *a priori* são frequentemente criticadas pois estão sujeitas a maior viés, ao testar uma hipótese sugerida pelos dados enquanto usam o mesmo conjunto de dados para testá-los. Berger *et.al.* (2014) recomendam uma medida simples para evitar a difícil interpretação que pode surgir das análises *post-hoc*: evitá-las.²⁹⁸ Em contrapartida, encontramos várias análises *post-hoc* que foram realizadas em populações específicas e que podem ser úteis para especificidade de repostas aos tratamentos avaliados, como sexo, idade, etnia e agressividade da doença. Logo a heterogeneidade clínica da EM pode ser um fator preponderante para a presença de muitas análises *post-hoc*.

Da mesma forma, as análises de extensão são criticadas por serem apresentadas como ensaios clínicos randomizados, enquanto suas características

estão mais próximas dos estudos observacionais.²⁹⁹ No entanto, essas análises representam cenários muito mais próximos da prática clínica do mundo real e, portanto, influenciam a tomada de decisão clínica e a alocação de investimentos, bem como o desenho de estudos futuros. Projetar um COS baseado apenas na fase III e nos ECRs principais, pode ignorar a importância de abordagens mais pragmáticas que devem incluir os interesses dos profissionais de saúde e dos pacientes, conforme recomendado pelo COS-STAD.³⁰⁰

A literatura enfatiza as medidas de desfechos de eficácia clínica em detrimento das medidas de desfechos de segurança e as ferramentas de qualidade de vida, o que pode ser evidenciado pela quantidade de estudos que reporta cada tipo de desfecho, mas também pela quantidade de variação de medidas de desfechos para cada tipo. ARR foi a medida de desfecho mais reportada entre todos os tipos de medidas consideradas, o que também foi encontrado pela revisão de Uitdehaag *et al.* (2018).²⁹⁶

As avaliações de desfechos relacionados a surtos e alterações no escore EDSS têm sido as medidas de desfecho clínico mais antigas e amplamente utilizadas.²⁹⁶ Cada desfecho capta processos fisiopatológicos diferentes da doença. Enquanto ARR avalia a atividade inflamatória, as alterações no EDSS demonstram o acúmulo da incapacidade clínica decorrente de processos ou de doenças neurodegenerativas. O EDSS é uma medida universal para médicos da área e aceito pelas agências reguladoras, mas é marcado por deficiências em sua variabilidade, forte ênfase na avaliação da marcha em detrimento da avaliação do comprometimento cognitivo e não linearidade.²⁹⁷

Definições para surtos com poucos critérios não são completas o suficiente, pois deixa para o avaliador do desfecho a decisão sobre domínios que o protocolo não estabeleceu previamente. Por exemplo, a definição para surtos que considera “*acute or subacute appearance of a new neurological abnormality in patients whose neurological status had previously been stable for at least 30 days*”²²⁶, não define se “*increase of at least 0.5 points on the EDSS, an increase of 1 point on two different functional systems of the EDSS, or an increase of 2 points on one of the functional systems (excluding bowel, bladder or cerebral systems)*” será considerado para determinação do surto.^{173, 181} A omissão dos componentes necessários de surto que encontramos em muitas definições aumenta a subjetividade do resultado, obrigando o avaliador a tomar uma decisão informada incompleta.

Apesar da frequência de surtos ou proporção de pacientes com surtos não serem os desfechos mais reportados, surto apresentou a maior variação de definições, o qual é componente constante na maioria dos desfechos (p. ex. ARR, DPC, DIC, etc). Como observaram Tur *et al.* (2018), a definição de surto mudou ao longo do tempo e esta cada vez mais rigorosa.⁵⁵ Apesar de na presente análise não ter sido identificada concordância de definição em estudos de um mesmo período, essa reflexão pode justificar parcialmente o motivo da grande variabilidade de definições. Essa variedade impõe limitações na comparação dos resultados de diferentes drogas, principalmente entre estudos de drogas novas e antigas.

O uso de medidas de desfechos compostos de eficácia clínica pode agregar valor ao uso de resultados únicos, porque eles aglomeram diferentes elementos da atividade da doença. No entanto, o cenário encontrado na revisão demonstrou um uso desafiador dessas medidas, devido a discrepâncias nos nomes e definições de seus elementos constituintes, bem como o potencial viés resultante de uma combinação arbitrária de resultados individuais. De fato, combinar elementos diferentes em uma medida composta não garante a redução de suas limitações individuais.

Mesmo que poucas variações de medidas de desfechos compostos de eficácia clínica tenham sido identificadas, é importante notar que todos se referem à presença ou ausência de atividade da doença. No entanto, a leitura atenta das cinco variações de denominações de medidas e respectivas definições evidencia um cenário ainda mais alarmante. Além da intrínseca dependência das definições de surto e progressão da incapacidade adotadas, as definições em si para os desfechos compostos, variam a depender dos componentes considerados para avaliação de atividade da doença.

Além das divergências de denominações e definições, outras limitações na avaliação destes desfechos devem ser destacadas. Por ser um desfecho que abrange mais de uma medida, as limitações de cada parâmetro não são eliminadas apenas pelo seu uso em uma pontuação composta, e a contribuição de cada parâmetro para o NEDA ou EDA não é equilibrada. Zhang *et al.* (2019) criticaram NEDA, alegando que em sua forma atual, negligencia a fisiopatologia subjacente da doença, não cumpre os critérios formais de um marcador substituto e seu valor prognóstico ainda não está suficientemente evidenciado.²⁹⁷ Tur *et al.* (2018) também não encontraram evidências fortes que apoiam o uso de NEDA na prática clínica, já que a falha em manter NEDA durante o acompanhamento não implica necessariamente um

prognóstico substancialmente pobre, ao passo que manter NEDA é definitivamente um bom marcador prognóstico.⁵⁵

A variedade de desfechos de segurança identificada não foi tão extensa quanto a de desfechos de eficácia, sugerindo uma maior facilidade de se atender a um COS para segurança. No entanto, a minoria dos estudos trouxe definições para desfechos de segurança, quando sabidamente pode haver diferenças na classificação de desfechos segundo a gravidade (p. ex. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, etc) ou ainda no formato de reporte (i.e. percentual ou paciente por ano da incidência cumulativa pelo follow-up completo ou da incidência anual). Como a maioria dos estudos não trouxe definições, não foi possível explorar potenciais discrepâncias. Lucchetta *et al.* (2019), em uma revisão sistemática com 47 estudos, encontraram 368 diferentes desfechos de segurança, entre inespecíficos (p. ex. descontinuação por eventos adversos) e específicos (p. ex. linfopenia).¹⁴ No entanto, na presente revisão foram incluídos apenas desfechos inespecíficos, já que está melhor estabelecido e padronizado a obrigatoriedade do reporte de desfechos específicos em ECR, não fazendo sentido considerar desfechos específicos para a elaboração de um COS. Apesar dos diferentes critérios de elegibilidade das revisões, os autores identificaram que a maioria dos desfechos de segurança foi reportada inconsistentemente, por apenas um ou dois estudos, impedindo a condução de meta-análises robustas e tomada de decisão clínica e regulatória baseada em evidência,¹⁴ o que corrobora nossos achados.

Embora o ideal seja a aplicação na prática clínica das mesmas medidas de desfechos utilizadas nos ensaios clínicos que levaram à aprovação do medicamento, esse cenário não é o observado atualmente. As barreiras técnicas, financeiras e logísticas ao uso desses desfechos incluem tempo, treinamento ou padronização.⁵⁵

Os PROs estão desempenhando um papel crescente nas pesquisas e na prática clínica da EM. Esses são essenciais para entender a relação dos efeitos dos tratamentos e da própria doença na vida dos pacientes.⁶⁴ Nossa pesquisa mostra que ferramentas genéricas e específicas de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde estão sendo utilizadas com frequência nos ensaios clínicos de EM.

Ferramentas genéricas possuem a vantagem de comparar a qualidade de vida de portadores da mesma doença, de doenças diferentes, ou da população em geral. Porém, podem falhar na sensibilidade para detectar aspectos peculiares e

específicos da qualidade de vida de determinadas doenças.³⁰¹ Em nosso estudo foram encontradas 12 ferramentas genéricas usadas para avaliar qualidade de vida em EMR. Dentre elas, encontra-se a ferramenta EQ-5D, popularmente utilizada e que preenche dois dos quatro domínios propostos pelo WHOQOL-BREF. Entretanto possui cinco dimensões. Já as ferramentas específicas podem detectar particularidades na qualidade de vida de pacientes portadores de determinadas doenças e fornecem informações de grande relevância para o manejo da doença, mas podem apresentar dificuldade no processo de validação psicométrica, além da falha na habilidade para comparar qualidade de vida em diferentes condições clínicas.³⁰¹ MSQOL-54 é a ferramenta específica para avaliação da qualidade de vida em portadores de EM mais conhecida, preenche os quatro domínios propostos pelo WHOQOL-BREF, entretanto por meio de 12 domínios. Essas discrepâncias impossibilitam a comparação de resultados entre os pesquisadores e principalmente entre os médicos e a população em geral na escolha da melhor TMD. Ao passo que MSQOL-54 engloba questões específicas da evolução da EM, como limitação física e emocional, mudanças na saúde e satisfação com o desempenho sexual, essas não são encontradas na EQ-5D. Outra limitação é que o questionário MSQOL-54 combina itens genéricos e específicos da EM. Esse foi desenvolvido a partir da ferramenta genérica SF-36 e engloba os 36 itens do questionário genérico de saúde (SF-36) e 18 questões para explorar a avaliação específica da doença; como fadiga, função cognitiva e função sexual.³⁰²

Em uma revisão realizada por van Munster e Uitdehaag (2017), foi listado 25 medidas de desfechos relatados pelo paciente (PROMs) que estão sendo usados na pesquisa da EM, incluindo 13 ferramentas de avaliação da qualidade de vida, enquanto nossa revisão identificou 30 ferramentas de avaliação de qualidade de vida. As PROMs podem fornecer informações valiosas sobre a perspectiva do paciente em relação ao tratamento, ao curso da doença ou à expectativa de qualidade de vida. Por exemplo, o sucesso do tratamento para um paciente pode ser mais influenciado pela presença ou ausência de eventos adversos do que um médico perceber ou deduzir outras medidas de desfecho. Além disso, o próprio paciente pode detectar alterações clinicamente significativas e deixar de fora alterações que não possuem relevância clínica. Uma PROM pode abranger a eficácia, os efeitos colaterais, a depressão e a ansiedade que acomete os pacientes, fadiga, mobilidade, qualidade de vida,

capacidade de realizar as atividades diárias, disfunção sexual e sintomas específicos para a EM.³⁰³

As PROMs possuem algumas limitações, entre elas, o potencial viés de expectativa do paciente, os questionários que podem ser influenciados por mais do que apenas uma incapacidade, além de fatores presentes somente em pacientes com EM como fadiga, depressão, ansiedade e comorbidades física. No final, as PROMs são propensas à variação da mudança de resposta ao longo do tempo.³⁰³ Nesse contexto, a qualidade de vida sendo um dos componentes das PROMs está sujeita a fortalezas e fraquezas semelhantes que devem ser consideradas.

Com relação às análises de subgrupos populacionais, foram identificados cortes diferentes entre eles, o que pode ser justificado pela maioria dessas análises serem *post-hoc*. Nas publicações *post-hoc*, os pesquisadores já possuem conhecimento em relação aos resultados e assim podem definir subgrupos que apresentam resultados significantes e alinhados com os conflitos de interesse do financiador, já que 95% das publicações possuem financiamento e a maioria é de instituição com fins lucrativos. Essa discrepância de cortes impossibilita a comparação entre estudos.

As análises de subgrupos com base em características populacionais basais são importantes para a prática clínica, por otimizar a medicina personalizada. No entanto, a decisão clínica não está bem amparada pelos estudos atuais: Se um profissional precisa decidir, por exemplo, qual terapia iniciar em um paciente com 35 anos, ele encontrará o estudo conduzido por Coles *et al.* (2011), que identificaram que alentuzumabe é superior a interferon, porém mais favorável em pacientes com menos de 31 anos;¹¹¹ e encontrará o estudo conduzido por Devonshire *et al.* (2012), que identificaram que fingolimode tem efeito mais benéfico em pacientes com idade menor ou igual a 40 anos.³⁰⁴ Ambos identificaram que alentuzumabe e fingolimode são mais eficazes em pacientes jovens, porém, porque os valores de corte adotados são diferentes, o profissional é levado a concluir que apenas fingolimode é a opção vantajosa, quando na verdade, não sabemos se alentuzumabe é superior a fingolimode para pacientes jovens, pois a comparação, ainda que indireta, não é possível.

Em 2014, o Fórum Latino-Americano de Especialistas em EM desenvolveu recomendações práticas sobre o início e a otimização de TMDs em pacientes com EMRR. Foram publicadas recomendações que refletem na resposta ao tratamento,

podendo essa ser avaliada de acordo com as mudanças nas recidivas, progressão da incapacidade, EDSS, *Timed 25-foot walk* e número de lesões detectadas por ressonância magnética. Os autores recomendam também que o acompanhamento deve ser realizado a cada seis ou 12 meses.³⁰⁵ Já segundo as recomendações doECTRIMS/EAN e da AAN, ambas publicadas em 2018, o tratamento com TMDs deve ser monitorado de acordo com a adesão, eventos adversos, tolerabilidade, segurança e principalmente recaídas clínicas e novas lesões detectadas por ressonância magnética.^{4, 38} Nesse contexto, observa-se que as diretrizes não se preocupam em recomendar especificamente quais desfechos devem ser monitorados, o que pode explicar a falta de consenso existente nos estudos primários.

No entanto, em 1994 Whitaker *et al.*, publicaram uma proposta de COS para EM, fornecendo uma série de recomendações para identificar os aspectos mais importantes da avaliação clínica, desenho do estudo e análise dos resultados que permitiriam que as TMDs para EM fossem testados com a maior precisão, rapidez e economia e assim aumentar a confiabilidade da avaliação e a concordância entre os avaliadores.³⁰⁶

Em relação aos requisitos para medidas de desfechos clínicos de EM propostos por Whitaker *et al.* (1994), o grupo definiu; (i) a medida de desfecho deve ser sensível à piora da doença durante determinado intervalo de tempo relativamente curto (sensibilidade); (ii) a pontuação das escalas usadas como medida de desfecho devem ser obtidas usando critérios objetivos e deve ter uma alta reprodutibilidade intra e inter avaliadores (confiabilidade); (iii) o instrumento de medida averigua o comprometimento causado diretamente pela doença e pela incapacidade que é clinicamente relevante (validade); (iv) o instrumento mede as principais dimensões da doença independentes, mas contém informações minimamente redundantes, ou seja, a medida contém componentes que refletem as mensurações independentes da EM; (v) as pontuações disponíveis devem permitir a classificação de todos os pacientes e deve evitar efeitos do teto (aplicabilidade ao intervalo de imparidades da EM); (vi) o instrumento de medição deve ser fácil e rápido de administrar e (vii) o instrumento de medição deve ser conservador de tempo e recursos (relação custo-benefício e eficiência).³⁰⁶ Seguindo as recomendações da Iniciativa COMET,¹⁶ são possíveis o desenvolvimento e a aplicação de conjuntos padronizados de desfechos conhecidos como COS. Na quinta atualização de revisão sistemática sobre COS realizada em 2019, foram identificados 410 COS publicados. Tal revisão garantiu que o banco de

dados do COMET fosse atualizado, e concluiu que a publicação anual de COS permanece consistentemente alta.³⁰⁷

É importante observar que o desenvolvimento de um COS que se concentre no que medir, pode precisar ser seguido por decisões sobre como e quando medir. A heterogeneidade de como os resultados foram medidos ou o momento dessas medições podem prejudicar os esforços dos pesquisadores que estão tentando comparar, contrastar e combinar os resultados de vários estudos, mesmo que os resultados sejam consistentes entre as pesquisas.¹⁷

Muitos dos resultados identificados como os mais relatados nos últimos anos (por exemplo, ARR, EDSS, RFP, TFR, DPC12, e MSFC) atendem parcialmente aos requisitos propostos por Whitaker *et al.*. No entanto, algumas dessas medidas são redundantes e pouco confiáveis devido ao uso inconsistente das definições de seus componentes, o que reforça a necessidade do desenvolvimento de um COS para RMS em adultos.^{17, 300}

Para o conjunto de desfechos essenciais contribuírem para melhorias na assistência social e de saúde, ajudando pacientes e o público, profissionais da área da saúde e formuladores de políticas a tomar melhores decisões sobre intervenções, eles precisam conter os resultados que realmente importam para as partes interessadas.¹⁷

A escolha do melhor conjunto de desfechos essenciais para uma determinada doença pode ser difícil devido ao grande número de possíveis medidas de desfechos disponíveis na literatura.⁵⁵ Por isso é importante selecionar e aplicar a ferramenta mais adequada para mapear todos os instrumentos de medição de desfechos existentes, como a revisão de escopo, que permitiu o mapeamento das medidas de desfechos e a frequência de reporte, provando ser uma abordagem essencial quando a literatura fornece heterogeneidade de desfechos. No entanto, o mapeamento não é suficiente para o estabelecimento de COS, se a opinião das partes interessadas (ou seja, tomadores de decisão) não for considerada.¹⁷

Com essa padronização, é possível reduzir a heterogeneidade dos resultados, melhorar os resultados de revisões sistemáticas e meta-análises e garantir que estudos observacionais comparativos sejam mais robustos e informem todas as partes interessadas, incluindo profissionais de saúde, pesquisadores e portadores de EMR, aumentando a utilidade da pesquisa para informar a prática clínica com mais eficácia.

Embora tenhamos aplicado critérios rigorosos na estratégia de busca para EMR e TMD, encontramos reportes pobres para definições de desfechos. A comparação de desfechos identificados em ECR, coortes, análises *post-hoc* e extensões de ECR, apesar de potencialmente interessante, não se mostrou viável na fase de planejamento da revisão de escopo pelo elevado número de estudos recuperados e consequentes elevados número de dados a serem trabalhados, de forma que foram mantidos apenas os ECR e suas derivações. Outra limitação se refere a exclusão de 21 registros publicados em idioma não romano. Entretanto, nenhum destes registros foi incluído nas revisões sistemáticas mais abrangentes e recentes com o objetivo de avaliação de eficácia e segurança, sugerindo potencial irrelevância para presente análise.

6 CONCLUSÃO

Esta revisão de escopo permitiu identificar que não há consenso sobre desfechos, ferramentas de QVRS e subgrupos populacionais, usando definições inconsistentes, reportados nos estudos de avaliação das TMDs em EMR. A variedade desnecessária de desfechos relatados impede o uso eficiente desses ECRs para sintetizar evidências que devem apoiar as diretrizes da prática clínica. Dessa forma, ainda que haja alguns desfechos comuns entre os estudos, porque as definições são discrepantes ou não reportadas, as evidências atuais não contribuem adequadamente para a tomada de decisão no âmbito da regulação, gestão e clínica quanto às TMDs para pacientes com EMR.

Esse mapeamento pode constituir a base para a construção de COS para ECR que avaliam DMT em pacientes com EMR e, em última instância, otimizar a coleta e o reporte de um conjunto de dados mínimo essenciais, reduzir as discrepâncias de reporte e permitir a adequada comparação de TMDs e subgrupos populacionais quanto à eficácia, segurança e QVRS.

7 REFERÊNCIAS

- 1 MICHELS, R. E. et al. Cost Effectiveness of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in The Netherlands. **Appl Health Econ Health Policy**, Aug 23 2019. ISSN 1179-1896 (Electronic) 1175-5652 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31444659> >. Acesso em: 12 de nov. 2019.
- 2 FEDERATION, M. S. I. **Atlas of MS 2013. Mapping multiple sclerosis around the world 2013**.
- 3 WALLIN, M. T. et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. **Neurology**, v. 92, n. 10, p. e1029-e1040, Mar 5 2019. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30770430> >. Acesso em: 12 de nov. 2019.
- 4 MONTALBAN, X. et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. **Mult Scler**, v. 24, n. 2, p. 96-120, Feb 2018. ISSN 1352-4585.
- 5 BRASIL. **Portaria conjunta no 4, de 3 de julho de 2019**. SAÚDE, M. D. Brasília-DF 2019.
- 6 KASPER DL, F. A., HAUSER S, LONGO D, JAMESON JL, LOSCALZO J. Harrison's Manual of Medicine. In: EDUCATION, M.-H. (Ed.). 19, 2016.
- 7 LUBLIN, F. D. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. **Neurology**, v. 83, n. 3, p. 278-86, Jul 15 2014. ISSN 0028-3878.
- 8 PICKIN, M. et al. The Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme Monitoring Study-early results and lessons for the future. **BMC Neurol**, v. 9, p. 1, Jan 6 2009. ISSN 1471-2377.
- 9 POLMAN, C. H. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 9, p. 899-910, 2006. Disponível em: < <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa044397> >. Acesso em: 20 de nov. 2019.
- 10 LEARY, S. M.; PORTER, B.; THOMPSON, A. J. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. **Postgrad Med J**, v. 81, n. 955, p. 302-8, May 2005. ISSN 0032-5473 (Print) 0032-5473 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879043> >. Acesso em: 12 de nov. 2019.
- 11 LUCCHETTA, R. C. et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. **CNS Drugs**, v. 32, n. 9, p. 813-826, Sep 2018. ISSN 1172-7047.

- 12 LAVERY, A. M.; VERHEY, L. H.; WALDMAN, A. T. Outcome measures in relapsing-remitting multiple sclerosis: capturing disability and disease progression in clinical trials. **Mult Scler Int**, v. 2014, p. 262350, 2014. ISSN 2090-2654 (Print) 2090-2654.
- 13 FERREIRA, J. C.; PATINO, C. M. Types of outcomes in clinical research. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, p. 5-5, 2017. ISSN 1806-3713. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132017000100005&nrm=iso >. Acesso em: 18 de nov. 2019.
- 14 LUCCHETTA, R. C. et al. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 35, p. 7-15, 2019. ISSN 2211-0348. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.06.036> >. Acesso em: 15 de jan. 2020.
- 15 OMERACT. Outcome Measures in Rheumatology. 2018. Disponível em: < <https://omeract.org/> >. Acesso em: 30 de mar. de 2020.
- 16 WILLIAMSON, P. R. et al. The COMET Handbook: version 1.0. **Trials**, v. 18, n. Suppl 3, p. 280, Jun 20 2017. ISSN 1745-6215.
- 17 CLARKE, M.; WILLIAMSON, P. R. Core outcome sets and systematic reviews. **Syst Rev**, v. 5, p. 11, Jan 20 2016. ISSN 2046-4053 (Electronic) 2046-4053 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26792080> >. Acesso em: 20 de nov de 2019.
- 18 CLARKE, M.; WILLIAMSON, P. Core outcome sets and trial registries. **Trials**, v. 16, p. 216, May 14 2015. ISSN 1745-6215.
- 19 PACHECO, R. L. et al. Iniciativa COMET. Escolhendo desfechos em ensaios clínicos randomizados. **Diagn Tratamento** v. 24(1), p. 12-15, 2019.
- 20 GRYTTEN, N. et al. Health-related quality of life and disease-modifying treatment behaviour in relapsing-remitting multiple sclerosis - a multicentre cohort study. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 126, n. S195, p. 51-57, 2012. ISSN 00016314 (ISSN).
- 21 LEWIS, P. A.; SPILLANE, J. E. Chapter 7 - Multiple Sclerosis. In: LEWIS, P. A. e SPILLANE, J. E. (Ed.). **The Molecular and Clinical Pathology of Neurodegenerative Disease**: Academic Press, 2019. p.221-251. ISBN 978-0-12-811069-0.
- 22 COMPSTON, A.; COLES, A. Multiple sclerosis. **Lancet**, v. 372, n. 9648, p. 1502-17, Oct 25 2008. ISSN 0140-6736.
- 23 OH, J.; VIDAL-JORDANA, A.; MONTALBAN, X. Multiple sclerosis: clinical aspects. **Curr Opin Neurol**, v. 31, n. 6, p. 752-759, Dec 2018. ISSN 1350-7540.

- 24 NICHOLAS, R.; RASHID, W. Multiple sclerosis. **Am Fam Physician**, v. 87, n. 10, p. 712-4, May 15 2013. ISSN 0002-838x.
- 25 LO SASSO, B. et al. Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis Diagnosis: An Update. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 55, n. 6, p. 245, 2019. ISSN 1648-9144 1010-660X.
- 26 AMATO, M. P. et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016 ECTRIMS focused workshop. **Mult Scler**, p. 1352458516686847, Jan 6 2017. ISSN 1352-4585.
- 27 BELBASIS, L. et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **Lancet Neurol**, v. 14, n. 3, p. 263-73, Mar 2015. ISSN 1474-4422.
- 28 BRITANNICA, T. E. O. E. **Multiple sclerosis**. Encyclopedia Britannica: Encyclopedia Britannica, Inc. 2019.
- 29 ESKANDARIEH, S. et al. Multiple Sclerosis Epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A Systematic Review. **Neuroepidemiology**, v. 46, n. 3, p. 209-21, 2016. ISSN 0251-5350.
- 30 KOCH-HENRIKSEN, N.; SORENSEN, P. S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. **Lancet Neurol**, v. 9, n. 5, p. 520-32, May 2010. ISSN 1474-4422.
- 31 MACHADO S. **Recomendações esclerose múltipla** São Paulo: Omnifarma 2012.
- 32 THORMANN, A. et al. Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. **Neurology**, v. 89, n. 16, p. 1668-1675, Oct 17 2017. ISSN 0028-3878.
- 33 NATIONAL MS SOCIETY. DIAGNOSING MS. Disponível em: < <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-MS> >. Acesso em: 18 de nov de 2019.
- 34 BURNES, C. B.; DEEKS, E. D. Dimethyl fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **CNS Drugs**, v. 28, n. 4, p. 373-87, Apr 2014. ISSN 1172-7047. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40263-014-0155-5> >.
- 35 WEINSTOCK-GUTTMAN, B. An update on new and emerging therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. **Am J Manag Care**, v. 19, n. 17 Suppl, p. s343-54, Nov 2013. ISSN 1936-2692 (Electronic) 1088-0224 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24494635> >. Acesso em: 10 de jan. de 2020.
- 36 COMINI-FROTA, E. R.; VASCONCELOS, C. C. F.; MENDES, M. F. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the Neuroimmunology

- Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, p. 57-65, 2017. ISSN 0004-282X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2017000100057&nrm=iso >. Acesso em: 10 de jan. de 2020.
- 37 INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON MULTIPLE SCLEROSIS: CURRENT STATUS AND STRATEGIES FOR THE FUTURE; JOY JE, J. R. J., EDITORS. **Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future**. Washington (DC): Clinical and Biological Features, 2001. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222386/> >. Acesso em: 10 de jan. de 2020.
 - 38 RAE-GRANT, A. et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 90, n. 17, p. 777-788, Apr 24 2018. ISSN 0028-3878.
 - 39 DJULBEGOVIC, B.; GUYATT, G. H. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. **The Lancet**, v. 390, n. 10092, p. 415-423, 2020/04/29 2020. ISSN 0140-6736. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31592-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31592-6) >.
 - 40 NITA, M. E. et al. MÉTODOS DE PESQUISA EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 46, n. 4, p. 252-5, 2009.
 - 41 SACKETT, D. L. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ-British Medical Journal**, v. 312, n. 7023, p. 71-2, Jan 1996. ISSN 0959-8138 (Print) 0959-8138 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8555924> >. Acesso em: 12 de jan. de 2020.
 - 42 MURAD, M. H. et al. New evidence pyramid. **Evidence-Based Medicine**, v. 21, n. 4, p. 125-7, Aug 2016. ISSN 1473-6810 (Electronic) 1356-5524 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339128> >. Acesso em: 12 de jan. de 2020.
 - 43 CURRAN-EVERETT, D.; MILGROM, H. Post-hoc data analysis: benefits and limitations. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 13, n. 3, p. 223-224, ISSN 1528-4050. Disponível em: < https://journals.lww.com/co-allergy/Fulltext/2013/06000/Post_hoc_data_analysis___benefits_and_limitations.2.aspx >.
 - 44 DAY, R. O.; WILLIAMS, K. M. Open-Label Extension Studies. **Drug Safety**, v. 30, n. 2, p. 93-105, 2007. ISSN 1179-1942. Disponível em: < <https://doi.org/10.2165/00002018-200730020-00001> >.
 - 45 PUSCHEL, V. A. D. A.; LOCKWOOD, C. Transladando conhecimentos: a expertise do JBI. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 52, ISSN

- 0080-6234. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342018000100100&nrm=iso >. Acesso em: 12 de jan. de 2020.
- 46 ARMSTRONG, R. et al. 'Scoping the scope' of a cochrane review. **J Public Health (Oxf)**, v. 33, n. 1, p. 147-150, 2020. ISSN 1741-3842. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1093/pubmed/fdr015> >. Acesso em: 4/29/2020.
- 47 JORDAN, Z. et al. The updated Joanna Briggs Institute Model of Evidence-Based Healthcare. **Int J Evid Based Healthc**, v. 17, n. 1, ISSN 1744-1609. Disponível em: <
https://journals.lww.com/ijebh/Fulltext/2019/03000/The_updated_Joanna_Briggs_Institute_Model_of.8.aspx >.
- 48 MUNN, Z. et al. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **BMC Med Res Methodol**, v. 18, n. 1, p. 143, Nov 19 2018. ISSN 1471-2288 (Electronic) 1471-2288 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30453902> >. Acesso em: 12 de jan. de 2020.
- 49 ANDERSON, S. et al. Asking the right questions: scoping studies in the commissioning of research on the organisation and delivery of health services. **Health Res Policy Syst**, v. 6, p. 7, Jul 9 2008. ISSN 1478-4505 (Electronic) 1478-4505 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18613961> >. Acesso em: 18 de jan. de 2020.
- 50 ARKSEY, H.; O'MALLEY, L. Scoping Studies: Towards a Methodological Framework. **International Journal of Social Research Methodology - INT J SOC RES METHODOLOGY**, v. 8, p. 19-32, 02/01 2005.
- 51 ARMSTRONG, R. et al. Cochrane Update. 'Scoping the scope' of a cochrane review. **J Public Health (Oxf)**, v. 33, n. 1, p. 147-50, Mar 2011. ISSN 1741-3850 (Electronic) 1741-3842 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21345890> >. Acesso em: 18 de jan. de 2020.
- 52 AROMATARIS E, M. Z. **Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual**: The Joanna Briggs Institute 2017.
- 53 MEYER-MOOCK, S. et al. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. **BMC Neurol**, v. 14, p. 58, Mar 25 2014. ISSN 1471-2377.
- 54 MIRANDA, J. S. **Análise dos desfechos de eficácia/efetividade das intervenções terapêuticas dos ensaios clínicos randomizados de lesões por pressão em adultos: pesquisa sistemática**. 2019. Doutorado Faculdade

- de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu.
- 55 TUR, C. et al. Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. **Nat Rev Neurol**, v. 14, n. 2, p. 75-93, Feb 2018. ISSN 1759-4758.
 - 56 MAGLIANO, C. A. D. S. **Preferências dos pacientes entre angioplastia e cirurgia de revascularização miocárdica: um experimento de escolha discreta**. 2018. 97 Tese (doutorado) Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
 - 57 ARNOLD, D. L. et al. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and freedom from measured disease activity: 2-year results from the phase 3 ADVANCE study. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 20, n. 1 SUPPL. 1, p. 97, 2014. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01056585/full> >. Acesso em: 05 de jan. de 2020.
 - 58 GARTNER, J. et al. Relapse Rate and MRI Activity in Young Adult Patients With Multiple Sclerosis: a Post Hoc Analysis of Phase 3 Fingolimod Trials. **Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical**, v. 4, n. 2) (no pagination, 2018. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01618385/full> >. Acesso em: 05 de jan. de 2020.
 - 59 HAVRDOVA, E. et al. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. **Mult Scler J Exp Transl Clin**, v. 4, n. 1, p. 2055217318760642, Jan-Mar 2018. ISSN 2055-2173 (Print) 2055-2173.
 - 60 _____. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. **The Lancet. Neurology**, v. 8, n. 3, p. 254-260, 2009. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00684841/full> >. Acesso em: 05 de jan. de 2020.
 - 61 NIXON, R. et al. No evidence of disease activity: indirect comparisons of oral therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. **Adv Ther**, v. 31, n. 11, p. 1134-54, Nov 2014. ISSN 0741-238x.
 - 62 GUIMARÃES, P. O. **Caracterização e análise de desfechos clínicos e eventos adversos em pacientes com síndromes coronarianas agudas incluídos em ensaio clínico multicêntrico randomizado de fase III**. 2017. Doutorado Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.
 - 63 ZAGMUTT, F. J.; CARROLL, C. A. Meta-analysis of adverse events in recent randomized clinical trials for dimethyl fumarate, glatiramer acetate and

- teriflunomide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. **Int J Neurosci**, v. 125, n. 11, p. 798-807, 2015. ISSN 0020-7454.
- 64 NOWINSKI, C. J.; MILLER, D. M.; CELLA, D. Evolution of Patient-Reported Outcomes and Their Role in Multiple Sclerosis Clinical Trials. **Neurotherapeutics**, v. 14, n. 4, p. 934-944, Oct 2017. ISSN 1878-7479.
 - 65 THORLUND, K. et al. Pooling health-related quality of life outcomes in meta-analysis-a tutorial and review of methods for enhancing interpretability. **Res Synth Methods**, v. 2, n. 3, p. 188-203, Sep 2011. ISSN 1759-2879 (Print) 1759-2879.
 - 66 DE MEYER, D. et al. Delphi procedure in core outcome set development: rating scale and consensus criteria determined outcome selection. **J Clin Epidemiol**, v. 111, p. 23-31, Jul 2019. ISSN 0895-4356.
 - 67 SACKETT, D. L. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **Bmj**, v. 312, n. 7023, p. 71-2, Jan 13 1996. ISSN 0959-8138 (Print) 0959-8138.
 - 68 BOTTACIN, W. E. **Desenvolvimento de uma ferramenta para avaliação de lesões de pele por profissionais de saúde não-médicos**. Curitiba, p.240. 2017
 - 69 KIRKHAM, J. J. et al. Core Outcome Set-STAndards for Development: The COS-STAD recommendations. **PLoS Med**, v. 14, n. 11, p. e1002447, Nov 2017. ISSN 1549-1277.
 - 70 PRINSEN, C. A. C. et al. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. **Qual Life Res**, v. 27, n. 5, p. 1147-1157, May 2018. ISSN 0962-9343.
 - 71 WILLIAMSON, P. R. et al. The COMET Handbook: version 1.0. **Trials**, v. 18, n. 3, p. 280, 2017/06/20 2017. ISSN 1745-6215. Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1978-4> >.
 - 72 LUCCHETTA, R. C. et al. Outcome measures for disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis randomized clinical trials: a scoping review protocol. **JB I Evidence Synthesis**, v. Online First, ISSN 2689-8381. Disponível em: < https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/9000/Outcome_measures_for_disease_modifying_therapies.99914.aspx >.
 - 73 HIGGINS J.P.T., T. J., CHANDLER J., CUMPSTON M., LI T., PAGE M.J., WELCH V.A. (EDITORS). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. COCHRANE 2019.
 - 74 PETERS, M. D. et al. Guidance for conducting systematic scoping reviews. **Int J Evid Based Healthc**, v. 13, n. 3, p. 141-6, Sep 2015. ISSN 1744-1595.

- 75 TRICCO, A. C. et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. **Ann Intern Med**, v. 169, n. 7, p. 467-473, Oct 2 2018. ISSN 1539-3704 (Electronic) 0003-4819 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30178033> >. Acesso em: 12 de jan. de 2020.
- 76 WORLD HEALTH, O. **Programme on mental health : WHOQOL user manual**. World Health Organization. Geneva: 1998. 1998
- 77 GOODIN, D. S. et al. Survival analysis 21 years after the initiation of the pivotal interferon beta-1beta trial in patients with rrms. **Multiple sclerosis.**, v. 18, n. 4, p. 536, 2012. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01061747/full> >. Acesso em: 05 de ago. de 2019.
- 78 KHOURY, S. J. et al. ACCLAIM: a randomized trial of abatacept (CTLA4-Ig) for relapsing-remitting multiple sclerosis. **Multiple sclerosis journal**, v. 23, n. 5, p. 686-695, 2017. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01374144/full> >. Acesso em: 05 de ago. de 2019.
- 79 ARNOLD, D. L. et al. Peginterferon beta-1a improves MRI measures and increases the proportion of patients with no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from the ADVANCE randomized controlled trial. **BMC neurology**, v. 17, n. 1, p. 29, 2017. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01306775/full> >. Acesso em: 05 de ago. de 2019
- 80 CALABRESI, P. A. et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. **Lancet Neurol**, v. 13, n. 7, p. 657-65, Jul 2014. ISSN 1474-4422.
- 81 KIESEIER, B. C. et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. **Mult Scler**, v. 21, n. 8, p. 1025-35, Jul 2015. ISSN 1352-4585.
- 82 NEWSOME, S. D. et al. Impact of peginterferon beta-1a and disease factors on quality of life in multiple sclerosis. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 4, n. 4, p. 350-357, 2015. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01085463/full> >. Acesso em: 05 de ago. de 2019.
- 83 _____. Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Journal of neurology**, v. 263, n. 9, p. 1778-1787, 2016. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01342726/full> >. Acesso em: 05 de ago. de 2019.
- 84 _____. Peginterferon beta-1a reduces disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. **Therapeutic**

- advances in neurological disorders**, v. 10, n. 1, p. 41-50, 2017. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01331468/full> >. Acesso em: 05 de ago. de 2019.
- 85 SCOTT, T. F. et al. Improvement in relapse recovery with peginterferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. **Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical**, v. 2, n. no pagination, 2016. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01299333/full> >. Acesso em: 05 de ago. de 2019.
- 86 NEWSOME, S. D. et al. Long-term outcomes of peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: results from the ADVANCE extension study, ATTAIN. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 11, 2018. ISSN 17562856 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85054804471&doi=10.1177%2f1756286418791143&partnerID=40&md5=686dfcbf446143ed65828eee5719ac00> >. Acesso em: 05 de ago. de 2019.
- 87 HAVRDOVA, E. et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. **The lancet. Neurology**, v. 8, n. 3, p. 254-260, 2009. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00684841/full> >. Acesso em: 05 de ago. de 2019.
- 88 HUTCHINSON, M. et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. **J Neurol**, v. 256, n. 3, p. 405-15, Mar 2009. ISSN 0340-5354.
- 89 MILLER, D. H. et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. **Neurology**, v. 68, n. 17, p. 1390-1401, 2007. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00579883/full> >. Acesso em: 05 de ago. de 2019.
- 90 POLMAN, C. H. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. **N Engl J Med**, v. 354, n. 9, p. 899-910, Mar 2 2006. ISSN 0028-4793.
- 91 SOON, D. et al. A study of subtle blood brain barrier disruption in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing remitting multiple sclerosis. **Journal of neurology**, v. 254, n. 3, p. 306-314, 2007. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00586762/full> >. Acesso em: 05 de ago. de 2019.
- 92 LUBLIN, F. D. et al. Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 3, n. 6, p. 705-711, 2014. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01109625/full> >. Acesso em: 05 de ago. de 2019.

- 93 KONDO, T. et al. Efficacy of dimethyl fumarate in Japanese multiple sclerosis patients: interim analysis of randomized, double-blind APEX study and its open-label extension. **Mult Scler J Exp Transl Clin**, v. 5, n. 3, p. 2055217319864974, Jul-Sep 2019. ISSN 2055-2173 (Print) 2055-2173.
- 94 OCHI, H. et al. 72-Week Safety and Tolerability of Dimethyl Fumarate in Japanese Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis: analysis of the Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase III APEX Study and its Open-Label Extension. **Advances in therapy**, v. 35, n. 10, p. 1598-1611, 2018. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01991134/full> >. Acesso em: 07 de ago. de 2019.
- 95 MORI, M. et al. Efficacy and safety of dimethyl fumarate in treatment-naïve Japanese patients with multiple sclerosis: Interim analysis of the randomized placebo-controlled study. **Mult Scler J Exp Transl Clin**, v. 5, n. 2, p. 2055217319852727, Apr-Jun 2019. ISSN 2055-2173 (Print) 2055-2173.
- 96 SAIDA, T. et al. A randomized placebo-controlled trial of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries. **BMC neurology**, v. 19, n. 1, p. 5, 2019. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01702734/full> >. Acesso em: 07 de ago. de 2019.
- 97 KAPPOS, L. et al. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. **The lancet. Neurology**, v. 13, n. 4, p. 353-363, 2014. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00981209/full> >. Acesso em: 07 de ago. de 2019.
- 98 CADAVID, D. et al. New acute and chronic black holes in patients with multiple sclerosis randomised to interferon beta-1b or glatiramer acetate. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 80, n. 12, p. 1337, 2009. Disponível em: < <http://jnnp.bmj.com/content/80/12/1337.abstract> >. Acesso em: 07 de ago. de 2019.
- 99 _____. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 17, n. 9, p. 1113-1121, 2011. ISSN 13524585 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84860389894&doi=10.1177%2f1352458511405375&partnerID=40&md5=51ae4157f386106fc1cdaf09067c7ac> >. Acesso em: 07 de ago. de 2019.
- 100 _____. Efficacy of treatment of MS with IFNβ2-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. **Neurology**, v. 72, n. 23, p. 1976-1983, 2009. ISSN 00283878 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-67649476210&doi=10.1212%2f01.wnl.0000345970.73354.17&partnerID=40&> >. Acesso em: 07 de ago. de 2019.

- [md5=7dc0edd716f33e720d3f80e46c281885](#) >. Acesso em: 07 de ago. de 2019.
- 101 BROWN, R. A. et al. MTR recovery in brain lesions in the BECOME study of glatiramer acetate vs interferon beta-1b. **Neurology**, v. 87, n. 9, p. 905-911, 2016. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01210746/full>
 >. Acesso em: 07 de ago. de 2019.
 - 102 LAMPL, C. et al. Efficacy and safety of interferon beta-1b sc in older RRMS patients--a posthoc analysis of the BEYOND study. **J Neurol**, v. 260, n. 7, p. 1838-45, Jul 2013. ISSN 0340-5354.
 - 103 O'CONNOR, P. et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. **The lancet. Neurology**, v. 8, n. 10, p. 889-897, 2009. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00722433/full>
 >. Acesso em: 07 de ago. de 2019.
 - 104 FILIPPI, M. et al. Interferon β -1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. **Neurology**, v. 76, n. 14, p. 1222-1228, 2011. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00788384/full>
 >. Acesso em: 07 de ago. de 2019.
 - 105 SELMAJ, K. et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. **Lancet Neurol**, v. 12, n. 8, p. 756-67, Aug 2013. ISSN 1474-4422.
 - 106 KAPPOS, L. et al. Safety and efficacy of siponimod (BAF312) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis dose-blinded, randomized extension of the phase 2BOLDStudy. **JAMA neurology**, v. 73, n. 9, p. 1089-1098, 2016. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01292444/full>
 >. Acesso em: 07 de ago. de 2019.
 - 107 VOLLMER, T. L. et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. **Journal of Neurology**, v. 261, n. 4, p. 773-783, 2014. ISSN 03405354 (ISSN). Disponível em: <
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84898896452&doi=10.1007%2fs00415-014-7264-4&partnerID=40&md5=db9da91fbd1d7343d3315d3c509ebcb9>
 >. Acesso em: 07 de ago. de 2019.
 - 108 COLES, A. J. et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. **New England journal of medicine**, v. 359, n. 17, p. 1786-1801, 2008. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00651475/full>
 >. Acesso em: 07 de ago. de 2019.

- 109 _____. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. **Neurology**, v. 78, n. 14, p. 1069-1078, 2012. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00840451/full>
>. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 110 FOX, E. J. et al. Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naïve relapsing-remitting multiple sclerosis patients. **Journal of the neurological sciences**, v. 363, p. 188-194, 2016. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01426812/full>
>. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 111 COLES, A. J. et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. **Lancet Neurol**, v. 10, n. 4, p. 338-48, Apr 2011. ISSN 1474-4422.
- 112 WRAY, S. et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 25, n. 12, p. 1605-1617, 2019. ISSN 13524585 (ISSN). Disponível em: <
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85059641618&doi=10.1177%2f1352458518796675&partnerID=40&md5=107d8e148c5d59415340e2976ac73fb0>
>. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 113 ARNOLD, D. L. et al. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon β -1a in MS. **Neurology**, v. 87, n. 14, p. 1464-1472, 2016. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01368656/full>
>. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 114 ARROYO GONZÁLEZ, R. et al. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, v. 23, n. 10, p. 1367-1376, 2017. ISSN 13524585 (ISSN). Disponível em: <
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85027876332&doi=10.1177%2f1352458516677589&partnerID=40&md5=9e6b0b620336faffb1c22cc9bdc2ad23>
>. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 115 CAON, C. et al. Prevention and Management of Infusion-Associated Reactions in the Comparison of Alemtuzumab and Rebif((R)) Efficacy in Multiple Sclerosis (CARE-MS) Program. **Int J MS Care**, v. 17, n. 4, p. 191-8, Jul-Aug 2015. ISSN 1537-2073 (Print) 1537-2073.
- 116 COHEN, J. A. et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. **Lancet**, v. 380, n. 9856, p. 1819-28, Nov 24 2012. ISSN 0140-6736.

- 117 HAVRDOVA, E. et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. **Neurology**, v. 89, n. 11, p. 1107-1116, Sep 12 2017. ISSN 0028-3878.
- 118 COLES, A. J. et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. **Neurology**, v. 89, n. 11, p. 1117-1126, 2017. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01428448/full> >. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 119 GIOVANNONI, G. et al. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. **Neurology**, v. 87, n. 19, p. 1985-1992, 2016. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01292112/full> >. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 120 ARROYO, R. et al. Impact of alemtuzumab on health-related quality of life over 6 years in CARE-MS II trial extension patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, 2019. ISSN 13524585 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85066877842&doi=10.1177%2f1352458519849796&partnerID=40&md5=39122347109bbf5589d2034698c144af> >. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 121 AFOLABI, D. et al. Cladribine tablets treating multiple sclerosis orally (CLARITY): an independent analysis of the quality of life data. **Multiple sclerosis journal**, v. 23, n. 3, p. 423-, 2017. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01427982/full> >. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 122 COMI, G. et al. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. **Journal of neurology**, v. 260, n. 4, p. 1136-1146, 2013. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00877903/full> >. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 123 COOK, S. et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 17, n. 5, p. 578-593, 2011. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01261704/full> >. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 124 GIOVANNONI, G. et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. **New England journal of medicine**, v. 362, n. 5, p. 416-426, 2010. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00735039/full> >. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 125 _____. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. **The lancet neurology**, v. 10, n. 4, p. 329-

- 337, 2011. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00888591/full>
 >. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 126 _____. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 25, n. 6, p. 819-827, 2019. ISSN 13524585 (ISSN). Disponível em: <
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85052004491&doi=10.1177%2f1352458518771875&partnerID=40&md5=bd663290b8225c1963632b68e72204b5>
 >. Acesso em: 10 de ago. de 2019.
- 127 RAMMOHAN, K. et al. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. **Mult Scler Relat Disord**, v. 1, n. 1, p. 49-54, Jan 2012. ISSN 2211-0348 (Print) 2211-0348.
- 128 COMI, G. et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. **Ther Adv Neurol Disord**, v. 11, p. 1756285617753365, 2018. ISSN 1756-2856 (Print) 1756-2856.
- 129 GIOVANNONI, G. et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. **Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 24, n. 12, p. 1594-1604, 2018. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01982882/full>
 >. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 130 DE STEFANO, N. et al. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. **Mult Scler**, v. 24, n. 2, p. 222-226, Feb 2018. ISSN 1352-4585.
- 131 COOK, S. et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. **Mult Scler Relat Disord**, v. 29, p. 157-167, Apr 2019. ISSN 2211-0348.
- 132 JOHNSON, K. P. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. **Neurology**, v. 45, n. 7, p. 1268-1276, 1995. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00116287/full>
 >. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 133 _____. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 9, n. 6, p. 585-591, 2003. Disponível em: <

<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00459417/full>
>. Acesso em: 19 de ago. de 2019.

- 134 _____. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. **Acta neurologica scandinavica**, v. 111, n. 1, p. 42-47, 2005. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00503761/full>
>. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 135 _____. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. **Neurology**, v. 50, n. 3, p. 701-708, 1998. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00685584/full>
>. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 136 _____. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. **Mult Scler**, v. 6, n. 4, p. 255-66, Aug 2000. ISSN 1352-4585 (Print) 1352-4585.
- 137 FOX, R. J. et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 12, p. 1087-1097, 2012. ISSN 00284793 (ISSN). Disponível em: <
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84866355653&doi=10.1056%2fNEJMoa1206328&partnerID=40&md5=e4e52c6f59691dfca92f91ae10b328e3>
>. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 138 HAVRDOVA, E. et al. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies. **European journal of neurology**, v. 24, n. 5, p. 726-733, 2017. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01365130/full>
>. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 139 HUTCHINSON, M. et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing remitting multiple sclerosis according to prior therapy: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. **Multiple sclerosis.**, v. 19, n. 11 SUPPL. 1, p. 235, 2013. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01058256/full>
>. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 140 KITA, M. et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 20, n. 2, p. 253-257, 2014. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00978030/full>
>. Acesso em: 19 de ago. de 2019.

- 141 MILLER, D. H. et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. **Neurology**, v. 84, n. 11, p. 1145-52, Mar 17 2015. ISSN 0028-3878.
- 142 KAPPOS, L. et al. Time course of clinical and neuroradiological effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis. **European journal of neurology**, v. 22, n. 4, p. 664-671, 2015. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01069244/full> >. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 143 KITA, M. et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate (DMF) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. **Clin Ther**, v. 36, n. 12, p. 1958-1971, Dec 1 2014. ISSN 0149-2918.
- 144 VIGLIETTA, V. et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 2, n. 2, p. 103-118, 2015. ISSN 23289503 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84954393876&doi=10.1002%2facn3.148&partnerID=40&md5=37867e20b6584768b8e0c130c37d1cee> >. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 145 GOLD, R. et al. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). **Mult Scler**, v. 21, n. 1, p. 57-66, Jan 2015. ISSN 1352-4585.
- 146 FOX, R. J. et al. Efficacy and Tolerability of Delayed-release Dimethyl Fumarate in Black, Hispanic, and Asian Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Post Hoc Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. **Neurology and Therapy**, v. 6, n. 2, p. 175-187, 2017. ISSN 21938253 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85036662835&doi=10.1007%2fs40120-017-0077-5&partnerID=40&md5=488991107b5bb75519951f4c88313652> >. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 147 FERNANDEZ, O. et al. Efficacy and Safety of Delayed-release Dimethyl Fumarate for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Prior Interferon Users: an Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. **Clinical therapeutics**, v. (no pagination), 2017. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01394890/full> >. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 148 GOLD, R. et al. Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. **Neurol Ther**, v. 5, n. 1, p. 45-57, Jun 2016. ISSN 2193-8253 (Print) 2193-6536.

- 149 _____. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. **Mult Scler**, v. 23, n. 2, p. 253-265, Feb 2017. ISSN 1352-4585.
- 150 WYNN, D. et al. Optimal dosing of immunomodulating drugs: A dose-comparison study of GA in RRMS. **Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology**, v. 3, n. 1, p. 137-151, 2008. ISSN 17482321 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-39449093909&doi=10.1017%2fS1748232107000110&partnerID=40&md5=47d6996fbddb034fa809a4dc253bb657> >.
- 151 COMI, G. et al. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. **Annals of neurology**, v. 69, n. 1, p. 75-82, 2011. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00778536/full> >. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 152 CLANET, M. et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. **Neurology**, v. 59, n. 10, p. 1507-1517, 2002. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00411719/full> >. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 153 BAR-OR, A. et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. **Journal of neurology**, v. 260, n. 9, p. 2297-2305, 2013. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01122856/full> >. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 154 GOLD, R. et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 12, p. 1098-1107, 2012. ISSN 00284793 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84866423965&doi=10.1056%2fNEJMoa1114287&partnerID=40&md5=0aa0137039f22c5f3c4381410e69f84d> >. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 155 KAPPOS, L. et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 20, n. 2, p. 243-252, 2014. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01120779/full> >. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 156 ARNOLD, D. L. et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study. **Journal of neurology**, v. 261, n. 9, p. 1794-1802, 2014. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01115451/full> >. Acesso em: 19 de ago. de 2019.

- 157 KOCH-HENRIKSEN, N. et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neurology**, v. 66, n. 7, p. 1056-1060, 2006. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00555511/full>
>. Acesso em: 19 de ago. de 2019.
- 158 COMI, G.; FILIPPI, M.; WOLINSKY, J. S. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. **Annals of neurology**, v. 49, n. 3, p. 290-297, 2001. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00327785/full>
>. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 159 FILIPPI, M. et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". **Neurology**, v. 57, n. 4, p. 731-3, Aug 28 2001. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878.
- 160 FOX, E. et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 3, n. 5, p. 607-619, 2014. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01002630/full>
>. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 161 CALKWOOD, J. et al. Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: post hoc analyses of the EPOC trial. **BMC Neurol**, v. 14, p. 220, Nov 26 2014. ISSN 1471-2377.
- 162 CLANET, M. et al. Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 10, n. 2, p. 139-144, 2004. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00469628/full>
>. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 163 PANITCH, H. et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE Trial. **Neurology**, v. 59, n. 10, p. 1496-1506, 2002. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00411718/full>
>. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 164 _____. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. **J Neurol Sci**, v. 239, n. 1, p. 67-74, Dec 15 2005. ISSN 0022-510X (Print) 0022-510x.

- 165 SCHWID, S. R. et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. **Archives of neurology**, v. 62, n. 5, p. 785-792, 2005. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00511916/full> >. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 166 SANDBERG-WOLLHEIM, M. et al. Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study. **J Neurol**, v. 252, n. 1, p. 8-13, Jan 2005. ISSN 0340-5354 (Print) 0340-5354.
- 167 CREE, B. A. et al. Response to interferon beta-1a treatment in African American multiple sclerosis patients. **Arch Neurol**, v. 62, n. 11, p. 1681-3, Nov 2005. ISSN 0003-9942 (Print) 0003-9942.
- 168 SCHWID, S. R.; PANITCH, H. S. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. **Clinical therapeutics**, v. 29, n. 9, p. 2031-2048, 2007. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00621246/full> >. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 169 TRABOULSEE, A. et al. Reduction in magnetic resonance imaging T2 burden of disease in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 48-week data from the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: european North American Comparative Efficacy) study. **BMC neurology**, v. 8, p. 11, 2008. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00648201/full> >. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 170 COYLE, P. K. et al. Early MRI results and odds of attaining 'no evidence of disease activity' status in MS patients treated with interferon β -1a in the EVIDENCE study. **Journal of the neurological sciences**, v. 379, p. 151-156, 2017. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01458162/full> >. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 171 FREEDMAN, M. S. et al. Teriflunomide added to interferon- β in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. **Neurology**, v. 78, n. 23, p. 1877-1885, 2012. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00842237/full> >. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 172 _____. A randomized trial of teriflunomide added to glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis. **Mult Scler J Exp Transl Clin**, v. 1, p. 2055217315618687, Jan-Dec 2015. ISSN 2055-2173 (Print) 2055-2173.
- 173 DEVONSHIRE, V. et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. **The Lancet**

- Neurology**, v. 11, n. 5, p. 420-428, 2012. ISSN 14744422 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85027946124&doi=10.1016%2fS1474-4422%2812%2970056-X&partnerID=40&md5=853f05e08ff3a29b9eb8fce85a4ecfa0> >. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 174 HAAS, J. et al. Early initiation of fingolimod reduces the rate of severe relapses over the long term: post hoc analysis from the FREEDOMS, FREEDOMS II, and TRANSFORMS studies. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 36, 2019. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01987975/full> >. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 175 KAPPOS, L. et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 3, n. 4, p. 494-504, 2014. ISSN 22110348 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84902546920&doi=10.1016%2fj.msard.2014.03.002&partnerID=40&md5=832e88228258c6f98757f2a146ce5ebf> >. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 176 _____. Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. **Journal of neurology**, v. 263, n. 2, p. 354-360, 2016. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01260263/full> >. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 177 _____. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 5, p. 387-401, 2010. ISSN 00284793 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-76149093586&doi=10.1056%2fNEJMoa0909494&partnerID=40&md5=d79dc5a39904e62cbdc1daa3d3836fa6> >. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 178 KREMENCHUTZKY, M. et al. Impact of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod: Subgroup analyses of the Fingolimod Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) study. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 3, n. 3, p. 341-349, 2014. ISSN 22110348 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84896548053&doi=10.1016%2fj.msard.2013.10.006&partnerID=40&md5=f5779f9f139aa03ede146823a7a3d89c> >. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 179 RADUE, E. W. et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. **Archives of neurology**, v. 69, n. 10, p. 1259-1269, 2012. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00836278/full> >. Acesso em: 23 de ago. de 2019.
- 180 KAPPOS, L. et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 84, n. 15, p. 1582-1591, 2015. Disponível em: <

<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01088149/full>
>. Acesso em: 02 de set. de 2019.

- 181 CALABRESI, P. A. et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **The lancet. Neurology**, v. 13, n. 6, p. 545-556, 2014. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00996702/full>
>. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 182 DERFUSS, T. et al. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. **Curr Med Res Opin**, v. 31, n. 9, p. 1687-91, 2015. ISSN 0300-7995.
- 183 VERMERSCH, P. et al. A comparison of multiple sclerosis disease activity after discontinuation of fingolimod and placebo. **Mult Scler J Exp Transl Clin**, v. 3, n. 3, p. 2055217317730096, Jul-Sep 2017. ISSN 2055-2173 (Print) 2055-2173.
- 184 GAETANO, L. et al. Fingolimod effect on gray matter, thalamus, and white matter in patients with multiple sclerosis. **Neurology**, v. 90, n. 15, p. e1324-e1332, 2018. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01955386/full>
>. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 185 GHEZZI, A. et al. Long-Term Effect of Immediate Versus Delayed Fingolimod Treatment in Young Adult Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Pooled Analysis from the FREEDOMS/FREEDOMS II Trials. **Neurology and Therapy**, 2019. ISSN 21938253 (ISSN). Disponível em: <
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85069458217&doi=10.1007%2fs40120-019-0146-z&partnerID=40&md5=51707176d3be18143c39f82d5d600be4>
>. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 186 CHINEA MARTINEZ, A. R. et al. Efficacy and safety of fingolimod in Hispanic patients with multiple sclerosis: pooled clinical trial analyses. **Advances in therapy**, v. 31, n. 10, p. 1072-1081, 2014. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01254408/full>
>. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 187 DERFUSS, T. et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 8, p. 124-130, 2016. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01158449/full>
>. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 188 AGIUS, M. et al. Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: An efficacy analysis of the transforms and freedoms studies by time since first symptom. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, v. 20, n. 5, p. 446-451, 2014. ISSN 17555930 (ISSN). Disponível em: <
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

[84898688274&doi=10.1111%2fcns.12235&partnerID=40&md5=44dc05bb1adc3a1fdaad8b656ae849d4](https://doi.org/10.1111%2fcns.12235&partnerID=40&md5=44dc05bb1adc3a1fdaad8b656ae849d4) >. Acesso em: 02 de set. de 2019.

- 189 SAIDA, T. et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 18, n. 9, p. 1269-1277, 2012. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00881105/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 190 KIRA, J. et al. Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months: results of a phase 2 observational extension. **BMC neurology**, v. 14, p. 21, 2014. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01118773/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 191 SAIDA, T. et al. Long-term efficacy and safety of fingolimod in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: 3-year results of the phase 2 extension study. **BMC neurology**, v. 17, n. 1, p. 17, 2017. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01306808/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 192 IZQUIERDO, G. et al. Five-year results from a phase 2 study of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 20, n. 7, p. 877-881, 2014. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01040987/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 193 KHAN, O. et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Annals of neurology**, v. 73, n. 6, p. 705-713, 2013. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00963779/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 194 ZIVADINOV, R. et al. The Effect of Three Times a Week Glatiramer Acetate on Cerebral T1 Hypointense Lesions in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. **Journal of neuroimaging**, v. 25, n. 6, p. 989-995, 2015. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01259668/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 195 _____. Effect of glatiramer acetate three-times weekly on the evolution of new, active multiple sclerosis lesions into T1-hypointense "black holes": a post hoc magnetic resonance imaging analysis. **Journal of neurology**, v. 262, n. 3, p. 648-653, 2015. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01255077/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 196 DAVIS, M. D. et al. Time course of glatiramer acetate efficacy in patients with RRMS in the GALA study. **Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation**, v. 4, n. 2, 2017. ISSN 23327812 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

[85021038824&doi=10.1212%2fNXL.0000000000000327&partnerID=40&md5=2a7e93639496f24f9ff43883645834e1](https://doi.org/10.1212%2fNXL.0000000000000327&partnerID=40&md5=2a7e93639496f24f9ff43883645834e1) >. Acesso em: 02 de set. de 2019.

- 197 KHAN, O. et al. Efficacy and safety of a three-times-weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study. **Mult Scler**, v. 23, n. 6, p. 818-829, May 2017. ISSN 1352-4585.
- 198 POPOVA, E. V. et al. Results of a Randomized Open Multicenter Comparative Study of the Tolerability and Safety of Gilenya (fingolimod) in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (the GIMN study). **Neuroscience and behavioral physiology**, v. 47, n. 1, p. 102-106, 2017. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01335980/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 199 WOLINSKY, J. S. et al. GLACIER: an open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 4, n. 4, p. 370-376, 2015. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01085464/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 200 GOODMAN, A. D. et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Neurology**, v. 72, n. 9, p. 806-812, 2009. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00682903/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 201 DUQUETTE P, D. L., KNOBLER L, ET AL. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. **Neurology**, v. 45, n. 7, p. 1277-85, Jul 1995. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878.
- 202 EBERS, G. C. et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 81, n. 8, p. 907-912, 2010. ISSN 00223050 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-77955762153&doi=10.1136%2fjnnp.2009.204123&partnerID=40&md5=b5f7371937479ac43a266998e6b06fc8> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 203 GROUP, T. I. M. S. S. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. **Neurology**, v. 43, n. 4, p. 655-61, Apr 1993. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878.

- 204 PATY, D. W.; LI, D. K. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. **Neurology**, v. 43, n. 4, p. 662-7, Apr 1993. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878.
- 205 ZHAO, G. J. et al. Effect of interferon beta-1b in MS: assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. **Neurology**, v. 54, n. 1, p. 200-206, 2000. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00265892/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 206 DE STEFANO, N. et al. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, v. 16, n. 7, p. 888-892, 2010. ISSN 13524585 (ISSN). Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-77955044842&doi=10.1177%2f1352458510362442&partnerID=40&md5=554a50d3ef1b7aa35032e5c81df9eb5a> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 207 _____. Efficacy and safety of subcutaneous interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. **Journal of the neurological sciences**, v. 312, n. 1-2, p. 97-101, 2012. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00882500/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 208 BARBERO, P. et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 12, n. 1, p. 72-76, 2006. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00554954/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 209 DURELLI, L. et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). **Lancet (london, england)**, v. 359, n. 9316, p. 1453-1460, 2002. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00379903/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 210 BAR-OR, A. et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study. **Neurology**, v. 90, n. 20, p. e1805-e1814, 2018. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01955296/full> >. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 211 KAPPOS, L. et al. Two-year results from a phase 2 extension study of oral amiselimod in relapsing multiple sclerosis. **Multiple sclerosis journal**, v. (no pagination), 2017. Disponível em: <

- <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01465619/full>
>. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 212 JACOBS, L. D. et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). **Annals of neurology**, v. 39, n. 3, p. 285-294, 1996. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00123595/full>
>. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 213 RUDICK, R. A. et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex (IFNbeta-1a) for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. **Journal of neuroimmunology**, v. 93, n. 1-2, p. 8-14, 1999. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00164509/full>
>. Acesso em: 02 de set. de 2019.
- 214 _____. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). **Neurology**, v. 49, n. 2, p. 358-63, Aug 1997. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878.
- 215 SIMON, J. H. et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. **Ann Neurol**, v. 43, n. 1, p. 79-87, Jan 1998. ISSN 0364-5134 (Print) 0364-5134.
- 216 FISCHER, J. S. et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. **Ann Neurol**, v. 48, n. 6, p. 885-92, Dec 2000. ISSN 0364-5134 (Print) 0364-5134.
- 217 SIMON, J. H. et al. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. **Neurology**, v. 55, n. 2, p. 185-192, 2000. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00317209/full>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 218 MILLER, D. M. et al. Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: Results from a trial of intramuscular interferon β -1a. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 17, n. 6, p. 734-742, 2011. ISSN 13524585 (ISSN). Disponível em: <
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-79959441293&doi=10.1177%2f1352458510397221&partnerID=40&md5=0a8bc051cb86e83664d0c1f0798e4636>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 219 BERMEL, R. A. et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 16, n. 5, p. 588-596, 2010. Disponível em: <

- <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00752375/full>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 220 RUDICK, R. A. et al. Gender effects on intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 1406 patients. **Mult Scler**, v. 17, n. 3, p. 353-60, Mar 2011. ISSN 1352-4585.
- 221 HERNDON, R. M. et al. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex® treatment in patients with multiple sclerosis. **Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 11, n. 4, p. 409-419, 2005. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01751796/full>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 222 RUDICK, R. A. et al. Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a. **Mult Scler**, v. 6, n. 6, p. 365-72, Dec 2000. ISSN 1352-4585 (Print) 1352-4585.
- 223 GE, Y. et al. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. **Neurology**, v. 54, n. 4, p. 813-7, Feb 22 2000. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878.
- 224 ROVARIS, M. et al. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. **Brain**, v. 124, n. Pt 9, p. 1803-1812, 2001. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00356194/full>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 225 BARBERO, P. et al. High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term: the interferon beta dose-reduction study. **J Neurol Sci**, v. 222, n. 1-2, p. 13-9, Jul 15 2004. ISSN 0022-510X (Print) 0022-510x.
- 226 WROE, S. J. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. **Journal of international medical research**, v. 33, n. 3, p. 309-318, 2005. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00528419/full>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 227 SAIDA, T. et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. **Neurology**, v. 64, n. 4, p. 621-630, 2005. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00508812/full>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 228 ETEMADIFAR, M.; JANGHORBANI, M.; SHAYGANNEJAD, V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. **Acta neurologica scandinavica**, v. 113, n. 5, p. 283-287, 2006. Disponível em: <

- <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00564430/full>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 229 COHEN, J. A. et al. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. **Neurology**, v. 68, n. 12, p. 939-944, 2007. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00579362/full>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 230 HURWITZ, B. J. et al. Tolerability and safety profile of 12- to 28-week treatment with interferon beta-1b 250 and 500 microg QOD in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group pilot study. **Clinical therapeutics**, v. 30, n. 6, p. 1102-1112, 2008. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00668958/full>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 231 MAZDEH, M.; AFZALI, S.; JAAFARI, M. R. The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: a comparative study. **Acta Med Iran**, v. 48, n. 2, p. 83-8, Mar-Apr 2010. ISSN 0044-6025 (Print) 0044-6025.
- 232 KAPPOS, L. et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. **Lancet (london, england)**, v. 378, n. 9805, p. 1779-1787, 2011. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00804968/full>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 233 CALABRESE, M. et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 18, n. 4, p. 418-424, 2012. ISSN 13524585 (ISSN). Disponível em: <
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-80054944461&doi=10.1177%2f1352458510394702&partnerID=40&md5=0247c706ab2eb4772ba2036ed16a9d23>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 234 RINALDI, F. et al. Disease-modifying drugs reduce cortical lesion accumulation and atrophy progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a 48-month extension study. **Multiple sclerosis international**, v. 2015, 2015. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01077741/full>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 235 SORENSEN, P. S. et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. **Neurology**, v. 82, n. 7, p. 573-581, 2014. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00981465/full>
>. Acesso em: 08 de set. de 2019.
- 236 OLSSON, T. et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. **Journal of neurology, neurosurgery, and**

- psychiatry**, v. 85, n. 11, p. 1198-1208, 2014. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01117612/full>
 >. Acesso em: 22 de set. de 2019.
- 237 MOKHBER, N. et al. Therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on quality of life in multiple sclerosis. **Psychiatry Clin Neurosci**, v. 69, n. 10, p. 649-57, Oct 2015. ISSN 1323-1316.
- 238 SAIDA, T. et al. Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: randomized postmarketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 7, p. 102-108, 2016. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01154489/full>
 >. Acesso em: 22 de set. de 2019.
- 239 SCHWARTZBACH, C. J. et al. Lesion remyelinating activity of GSK239512 versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, single-blind, phase II study. **Journal of neurology**, v. 264, n. 2, p. 304-315, 2017. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01330311/full>
 >. Acesso em: 22 de set. de 2019.
- 240 MONTALBAN, X. et al. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. **New England journal of medicine**, v. 380, n. 25, p. 2406-2417, 2019. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01940693/full>
 >. Acesso em: 22 de set. de 2019.
- 241 O'CONNOR, P. W. et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. **Neurology**, v. 66, n. 6, p. 894-900, 2006. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00555909/full>
 >. Acesso em: 22 de set. de 2019.
- 242 CONFAVREUX, C. et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 18, n. 9, p. 1278-1289, 2012. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00842737/full>
 >. Acesso em: 22 de set. de 2019.
- 243 HAUSER, S. L. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. **New England journal of medicine**, v. 376, n. 3, p. 221-234, 2017. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01262997/full>
 >. Acesso em: 22 de set. de 2019.
- 244 MAYER, L. et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. **Multiple sclerosis and related**

- disorders**, v. 30, p. 236-243, 2019. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01917081/full>
 >. Acesso em: 12 de jan. de 2019.
- 245 BARKHOF, F. et al. Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. **Neurology**, v. 93, n. 19, p. e1778-e1786, Nov 5 2019. ISSN 0028-3878.
- 246 TURNER, B. et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. **J Neurol**, v. 266, n. 5, p. 1182-1193, May 2019. ISSN 0340-5354.
- 247 DURELLI, L. et al. The OPTimization of interferon for MS study: 375 microg interferon beta-1b in suboptimal responders. **Journal of neurology**, v. 255, n. 9, p. 1315-1323, 2008. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00666531/full>
 >. Acesso em: 22 de set. de 2019.
- 248 FREEDMAN, M. S. et al. Randomized study of once-weekly interferon beta-1la therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 11, n. 1, p. 41-45, 2005. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00502554/full>
 >. Acesso em: 22 de set. de 2019.
- 249 OWINS. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. **Neurology**, v. 53, n. 4, p. 679-86, Sep 11 1999. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878. Acesso em: 22 de set. de 2019.
- 250 CREE, B. A. C. et al. Phase IV study of retention on fingolimod versus injectable multiple sclerosis therapies: a randomized clinical trial. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 11, 2018. ISSN 17562856 (ISSN). Disponível em: <
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85054559195&doi=10.1177%2f1756286418774338&partnerID=40&md5=8ccd a20a872e6ca1198a570e2376381b>
 >. Acesso em: 22 de set. de 2019.
- 251 CASCIONE, M. et al. Treatment retention on fingolimod compared with injectable multiple sclerosis therapies in African-American patients: a subgroup analysis of a randomized phase 4 study. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 25, p. 50-56, 2018. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01616964/full>
 >. Acesso em: 22 de set. de 2019.
- 252 EBERS, G. C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. **Lancet**, v. 352, n. 9139, p. 1498-1504, 1998. ISSN 01406736 (ISSN). Disponível em: <
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0345601517&doi=10.1016%2fS0140-6736%2898%2903334-0&partnerID=40&md5=4837a61074044e9740524dd58e749dd1>
 >.

- 253 LI, D. K.; PATY, D. W. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. **Annals of neurology**, v. 46, n. 2, p. 197-206, 1999. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00166331/full> >. Acesso em: 22 de set. de 2019.
- 254 LIU, C.; BLUMHARDT, L. D. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a categorical disability trend analysis. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 8, n. 1, p. 10-14, 2002. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00397396/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 255 TRABOULSEE, A. et al. Effect of interferon beta-1a subcutaneously three times weekly on clinical and radiological measures and no evidence of disease activity status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis at year 1. **BMC neurology**, v. 18, n. 1, p. 143, 2018. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01664620/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 256 PATTEN, S. B.; METZ, L. M. Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 7, n. 4, p. 243-248, 2001. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00373794/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 257 KAPPOS, L. et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. **Neurology**, v. 67, n. 6, p. 944-953, 2006. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00568187/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 258 UITDEHAAG, B. et al. Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow-up study. **Ther Adv Neurol Disord**, v. 4, n. 1, p. 3-14, Jan 2011. ISSN 1756-2856.
- 259 GOLD, R. et al. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. **European journal of neurology**, v. 12, n. 8, p. 649-656, 2005. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00523564/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 260 OGER, J.; FRANCIS, G.; CHANG, P. Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: the PRISMS study. **Journal of the**

- neurological sciences**, v. 237, n. 1-2, p. 45-52, 2005. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00528976/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 261 TRABOULSEE, A. et al. Subcutaneous interferon beta-1a three times weekly and the natural evolution of gadolinium-enhancing lesions into chronic black holes in relapsing and progressive multiple sclerosis: Analysis of PRISMS and SPECTRIMS trials. **Mult Scler J Exp Transl Clin**, v. 3, n. 4, p. 2055217317745340, Oct-Dec 2017. ISSN 2055-2173 (Print) 2055-2173.
- 262 FREEDMAN, M. S. et al. Clinical and MRI efficacy of sc IFN beta-1a tiw in patients with relapsing MS appearing to transition to secondary progressive MS: post hoc analyses of PRISMS and SPECTRIMS. **J Neurol**, Sep 26 2019. ISSN 0340-5354.
- 263 KAPPOS, L. et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: pRISMS-15. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 86, n. 11, p. 1202-1207, 2015. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01104657/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 264 GROUP, T. P. S. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. **Neurology**, v. 56, n. 12, p. 1628-36, Jun 26 2001. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878.
- 265 COHEN, J. A. et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. **The lancet. Neurology**, v. 15, n. 4, p. 373-381, 2016. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01142117/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 266 _____. Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: Dose-blinded extension of a randomized phase II study. **Mult Scler**, v. 25, n. 9, p. 1255-1262, Aug 2019. ISSN 1352-4585.
- 267 _____. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. **Lancet Neurol**, v. 18, n. 11, p. 1021-1033, Nov 2019. ISSN 1474-4422.
- 268 SINGER, B. et al. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferon β -1a versus subcutaneous interferon β -1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. **BMC neurology**, v. 12, p. 154, 2012. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00864363/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 269 MIKOL, D. D. et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease study): a multicentre, randomised,

- parallel, open-label trial. **The lancet. Neurology**, v. 7, n. 10, p. 903-914, 2008. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00667846/full>
 >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 270 SAIDA, T. et al. Safety and Efficacy of Natalizumab in Japanese Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Open-Label Extension Study of a Phase 2 Trial. **Neurol Ther**, v. 6, n. 1, p. 39-55, Jun 2017. ISSN 2193-8253 (Print) 2193-6536.
- 271 _____. Natalizumab for Achieving Relapse-Free, T1 Gadolinium-Enhancing-Lesion-Free, and T2 Lesion-Free Status in Japanese Multiple Sclerosis Patients: A Phase 2 Trial Subanalysis. **Neurology and Therapy**, v. 6, n. 1, p. 153-159, 2017. ISSN 21938253 (ISSN). Disponível em: <
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85020012520&doi=10.1007%2fs40120-016-0062-4&partnerID=40&md5=1905d7ccc492a791dceeced14cb520ca>
 >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 272 _____. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: a double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 11, p. 25-31, 2017. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01286508/full>
 >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 273 COMI, G. et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. **Lancet Neurol**, v. 18, n. 11, p. 1009-1020, Nov 2019. ISSN 1474-4422.
- 274 CADAVID, D. et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. **The lancet neurology**, v. 18, n. 9, p. 845-856, 2019. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01977090/full>
 >. Acesso em: 08 de jan. de 2020.
- 275 MILLER, A. E. et al. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMPO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 18, n. 11, p. 1625-1632, 2012. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00968905/full>
 >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 276 O'CONNOR, P. et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. **New England journal of medicine**, v. 365, n. 14, p. 1293-1303, 2011. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00798030/full>
 >. Acesso em: 08 de out. de 2019.

- 277 O'CONNOR, P. W. et al. Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use. **J Neurol**, v. 260, n. 10, p. 2472-80, Oct 2013. ISSN 0340-5354.
- 278 WOLINSKY, J. S. et al. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 19, n. 10, p. 1310-1319, 2013. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01124071/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 279 O'CONNOR, P. et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. **Neurology**, v. 86, n. 10, p. 920-930, 2016. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01168258/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 280 FREEDMAN, M. S. et al. The efficacy of teriflunomide in patients who received prior disease-modifying treatments: subgroup analyses of the teriflunomide phase 3 TEMSO and TOWER studies. **Multiple sclerosis journal**, v. 24, n. 4, p. 535-539, 2018. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01570566/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 281 VERMERSCH, P. et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. **Mult Scler**, v. 20, n. 6, p. 705-16, May 2014. ISSN 1352-4585.
- 282 CONFAVREUX, C. et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The lancet. Neurology**, v. 13, n. 3, p. 247-256, 2014. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00982406/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 283 MILLER, A. E. et al. Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: results from the TOWER study. **Journal of neurology**, v. 261, n. 9, p. 1781-1788, 2014. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01115562/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 284 QIU, W. et al. Efficacy and Safety of Teriflunomide in Chinese Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: a Subgroup Analysis of the Phase 3 TOWER Study. **Chinese medical journal**, v. 131, n. 23, p. 2776-2784, 2018. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01913109/full> >. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 285 FREEDMAN, M. S.; MORAWSKI, J.; THANGAVELU, K. Clinical efficacy of teriflunomide over a fixed 2-year duration in the TOWER study. **Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical**, v. 4, n. 2) (no pagination, 2018. Disponível em: <

- <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01618386/full>
>. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 286 MILLER, A. E. et al. Efficacy and safety of teriflunomide in Asian patients with relapsing forms of multiple sclerosis: a subgroup analysis of the phase 3 TOWER study. **Journal of clinical neuroscience**, v. 59, p. 229-231, 2019. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01702970/full>
>. Acesso em: 08 de out. de 2019.
- 287 BARKHOF, F. et al. The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 20, n. 13, p. 1704-1713, 2014. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01116711/full>
>. Acesso em: 17 de out. de 2019.
- 288 COHEN, J. A. et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. **New England journal of medicine**, v. 362, n. 5, p. 402-415, 2010. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00734115/full>
>. Acesso em: 17 de out. de 2019.
- 289 _____. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. **J Neurol**, v. 260, n. 8, p. 2023-32, Aug 2013. ISSN 0340-5354.
- 290 KHATRI, B. et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. **The lancet. Neurology**, v. 10, n. 6, p. 520-529, 2011. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00788467/full>
>. Acesso em: 17 de out. de 2019.
- 291 MENG, X. et al. Effect of switching from intramuscular interferon β -1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. **Contemporary clinical trials**, v. 41, p. 69-74, 2015. Disponível em: <
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01111375/full>
>. Acesso em: 17 de out. de 2019.
- 292 KHATRI, B. O. et al. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon β -1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS). **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 3, n. 3, p. 355-363, 2014. ISSN 22110348 (ISSN). Disponível em: <
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84896547988&doi=10.1016%2fj.msard.2013.11.006&partnerID=40&md5=e02b1bc3da38247917b069b494b4d88e>
>. Acesso em: 17 de out. de 2019.

- 293 WEINSTEIN, A. et al. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. **Arch Neurol**, v. 56, n. 3, p. 319-24, Mar 1999. ISSN 0003-9942 (Print) 0003-9942.
- 294 WOLINSKY, J. S.; NARAYANA, P. A.; JOHNSON, K. P. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center. **Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)**, v. 7, n. 1, p. 33-41, 2001. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00347475/full> >. Acesso em: 17 de out. de 2019.
- 295 GIOVANNONI, G. Promising emerging therapies for multiple sclerosis. **Neurol Clin**, v. 29, n. 2, p. 435-48, May 2011. ISSN 0733-8619.
- 296 UITDEHAAG, B. M. J. Disability Outcome Measures in Phase III Clinical Trials in Multiple Sclerosis. **CNS Drugs**, v. 32, n. 6, p. 543-558, Jun 2018. ISSN 1172-7047.
- 297 ZHANG, Y. et al. Evolution of clinical trials in multiple sclerosis. **Ther Adv Neurol Disord**, v. 12, p. 1756286419826547, 2019. ISSN 1756-2856 (Print) 1756-2856.
- 298 BERGER, V. W. A Priori v Post Hoc Testing. In: N. BALAKRISHNAN, T. C., B. EVERITT, W. PIEGORSCH, F. RUGGERI AND J.L. TEUGELS (Ed.). **Wiley StatsRef: Statistics Reference Online**, 2014.
- 299 LUCCHETTA, R. C. et al. Reliability in long-term clinical studies of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. **PlosOne**, v. in press, 2020.
- 300 KIRKHAM, J. J. et al. Core Outcome Set-STAndards for Reporting: The COS-STAR Statement. **PLoS Med**, v. 13, n. 10, p. e1002148, 2016. Disponível em: < <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002148> >.
- 301 KLUTHCOVSKY, A. C. G. C.; KLUTHCOVSKY, F. A. O WHOQOL-bref, um instrumento para avaliar qualidade de vida: uma revisão sistemática. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 31, p. 0-0, 2009. ISSN 0101-8108. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082009000400007&nrm=iso >. Acesso em: 28 de jan. de 2020.
- 302 NATIONAL MS SOCIETY. Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54). Disponível em: < [https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-54-\(MSQOL-54\)](https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-54-(MSQOL-54)) >. Acesso em: 28 de jan. de 2020.

- 303 VAN MUNSTER, C. E. P.; UITDEHAAG, B. M. J. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. **CNS Drugs**, v. 31, n. 3, p. 217-236, ISSN 1179-1934. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0412-5> >.
- 304 DEVONSHIRE, V. et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. **The lancet neurology**, v. 11, n. 5, p. 420-428, 2012. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01018022/full> >. Acesso em: 16 de set. de 2019.
- 305 CORREALE, J. et al. Management of relapsing–remitting multiple sclerosis in Latin America: Practical recommendations for treatment optimization. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 339, n. 1, p. 196-206, 2014/04/15/ 2014. ISSN 0022-510X. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X14001038> >. Acesso em: 16 de set. de 2019.
- 306 WHITAKER, J. N. et al. **Outcomes assessment in multiple sclerosis clinical trials: a critical analysis**: Mult Scler. Apr. 1(1): 37-47 p. 1995.
- 307 GARGON, E.; GORST, S. L.; WILLIAMSON, P. R. Choosing important health outcomes for comparative effectiveness research: 5th annual update to a systematic review of core outcome sets for research. **PLOS ONE**, v. 14, n. 12, p. e0225980, 2019. Disponível em: < <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225980> >.
- 308 ARNOLD, D. L.; YOU, X.; CASTRILLO-VIGUERA, C. Peginterferon beta-1a reduces the evolution of MRI lesions to black holes in patients with RRMS: a post hoc analysis from the ADVANCE study. **Journal of neurology**, v. 264, n. 8, p. 1728-1734, 2017. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01458202/full> >. Acesso em: 16 de set. de 2019.
- 309 CADAVID, D. et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. **Neurology**, v. 72, n. 23, p. 1976-1983, 2009. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00704945/full> >. Acesso em: 16 de set. de 2019.
- 310 COMI, G. et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. **Lancet**, v. 357, n. 9268, p. 1576-82, May 19 2001. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736.
- 311 HUTCHINSON, M. et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. **Journal of neurology**, v. 256, n. 3, p. 405-415, 2009. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00698548/full> >. Acesso em: 16 de set. de 2019.

- 312 COLES, A. J. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. **Lancet (london, england)**, v. 380, n. 9856, p. 1829-1839, 2012. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00836268/full>>. Acesso em: 16 de set. de 2019.

APÊNDICE I – ESTRATÉGIA DE BUSCA

PUBMED	
Search	Query
#1	(RRMS[TIAB] OR RMS[TIAB] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[MH] OR ("Multiple Sclerosis"[TIAB] OR "Multiple Sclerosis"[MeSH]) AND (relaps*[TIAB] OR remitting[TIAB]))
#2	(natalizumab[MeSH] OR natalizumab[TIAB] OR alemtuzumab[TIAB] OR "Interferon beta-1a"[MeSH] OR "Interferon beta-1a"[TIAB] OR avonex[TIAB] OR rebif[TIAB] OR Interferon beta-1b[MeSH] OR "Interferon beta-1b"[TIAB] OR betaferon[TIAB] OR extavia[TIAB] OR "Fingolimod Hydrochloride"[MeSH] OR fingolimod[TIAB] OR "Dimethyl Fumarate"[MeSH] OR "dimethyl fumarate"[TIAB] OR "Glatiramer Acetate"[MeSH] OR glatiramer[TIAB] OR ocrelizumab[TIAB] OR peginterferon[TIAB] OR teriflunomide[Supplementary Concept] OR teriflunomide[TIAB] OR cladribine[MeSH] OR cladribine[TIAB] OR Pixantrone[TIAB] OR ozanimod[TIAB] OR BAF312[TIAB] OR Siponimod[TIAB] OR amiselimod[TIAB] OR Abatacept[TIAB] OR GSK239512[TIAB] OR Clemastine[TIAB] OR Ofatumumab[TIAB] OR EK-12[TIAB] OR Vatelizumab[TIAB] OR RNS60[TIAB] OR VAY736[TIAB] OR TMP001[TIAB] OR INT131[TIAB] OR GSK239512[TIAB] OR MT-1303[TIAB] OR GNBAC1[TIAB] OR M2951[TIAB] OR Flupirtine[TIAB] OR "ALKS 8700"[TIAB] OR NT-KO-003[TIAB] OR Ublituximab[TIAB] OR Plovamer[TIAB] OR AIN457[TIAB] OR Ponesimod[TIAB] OR ACT-128800[TIAB] OR RPC1063[TIAB] OR Atacept[TIAB] OR BIIB033[TIAB] OR opicinumab[TIAB] OR ATX-MS-1467[TIAB])
#3	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))
#4	(letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT])
#5	(animals[MH: noexp] NOT (animals[MH: noexp] AND humans[MH]))
#6	#1 AND #2 AND #3 NOT #4 NOT #5

SCOPUS	
Search	Query
#1	TITLE-ABS-KEY(RRMS OR RMS OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR ("multiple sclerosis") and (relaps* or remitting)))
#2	TITLE-ABS-KEY(natalizumab OR alemtuzumab OR "Interferon beta-1a" OR avonex OR rebif OR "Interferon beta-1b" OR betaferon OR extavia OR fingolimod OR "Dimethyl Fumarate" OR "Glatiramer Acetate" OR glatiramer OR ocrelizumab OR teriflunomide OR cladribine OR Pixantrone OR ozanimod OR BAF312 OR Siponimod OR amiselimod OR Abatacept OR GSK239512 OR Clemastine OR Ofatumumab OR EK-12 OR Vatelizumab OR RNS60 OR VAY736 OR TMP001 OR INT131 OR GSK239512 OR MT-1303 OR GNBAC1 OR M2951 OR Flupirtine OR "ALKS 8700" OR NT-KO-003 OR Ublituximab OR Plovamer OR AIN457 OR Ponesimod OR ACT-128800 OR RPC1063 OR Atacept OR BIIB033 OR opicinumab OR ATX-MS-1467)
#3	TITLE-ABS-KEY((clinical AND trial) OR random* OR "random allocation")
#4	DOCTYPE(le OR ed OR re)
#5	TITLE-ABS-KEY(animals AND NOT (animals AND NOT humans))
#6	INDEX(medline)
#7	#1 AND #2 AND #3 AND NOT #4 AND NOT #5 AND NOT #6

Cochrane CENTRAL	
Search	Query
#1	(RRMS OR RMS OR ("Multiple Sclerosis" AND (relaps* OR remitting))): ti,ab,kw

#2	((clinical AND trial): ti,ab,kw OR "clinical trial": pt OR random*: ti,ab)
#3	(natalizumab OR alemtuzumab OR "Interferon beta-1a" OR avonex OR rebif OR "Interferon beta-1b" OR betaferon OR extavia OR fingolimod OR "dimethyl fumarate" OR glatiramer OR ocrelizumab OR peginterferon OR teriflunomide OR cladribine OR Pixantrone OR ozanimod OR BAF312 OR Siponimod OR amiselimod OR Abatacept OR GSK239512 OR Clemastine OR Ofatumumab OR EK-12 OR Vatelizumab OR RNS60 OR VAY736 OR TMP001 OR INT131 OR GSK239512 OR MT-1303 OR GNbAC1 OR M2951 OR Flupirtine OR "ALKS 8700" OR NT-KO-003 OR Ublituximab OR Plovamer OR AIN457 OR Ponesimod OR ACT-128800 OR RPC1063 OR Atacicept OR BII033 OR opicinumab OR ATX-MS-1467): ti,ab,kw
#4	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] this term only
#5	MeSH descriptor: [Natalizumab] this term only
#6	MeSH descriptor: [Interferon beta-1a] this term only
#7	MeSH descriptor: [Interferon beta-1b] this term only
#8	MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] this term only
#9	MeSH descriptor: [Dimethyl Fumarate] this term only
#10	MeSH descriptor: [Glatiramer Acetate] this term only
#11	MeSH descriptor: [Cladribine] this term only
#12	MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] this term only
#13	MeSH descriptor: [Random Allocation] this term only
#14	MeSH descriptor: [Therapeutic Uses] this term only
#15	#1 or #4
#16	#3 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
#17	#2 or #12 or #13 or #14
#18	(letter: pt OR editorial: pt OR "historical article": pt)
#19	#15 and #16 and #17 not #18

APÊNDICE II – REGISTROS EXCLUÍDOS

População (n = 2)	
1.	Filippi, M.; Rovaris, M.; Inglese, M.; Barkhof, F.; De Stefano, N.; Smith, S.; Comi, G. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial 2004 Lancet 364 9444 1489-96.
2.	Hill-Cawthorne, G. A.; Button, T.; Tuohy, O.; Jones, J. L.; May, K.; Somerfield, J.; Green, A.; Giovannoni, G.; Compston, D. A.; Fahey, M. T.; Coles, A. J. Long term lymphocyte reconstitution after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis 2012 J Neurol Neurosurg Psychiatry 83 3 298-304.
Alternativas avaliadas (n = 24)	
3.	Fox, R. J.; Cree, B. A.; De Seze, J.; Gold, R.; Hartung, H. P.; Jeffery, D.; Kappos, L.; Kaufman, M.; Montalban, X.; Weinstock-Guttman, B.; Anderson, B.; Natarajan, A.; Ticho, B.; Duda, P. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study 2014 Neurology 82 17 1491-8
4.	O'Connor, P. W.; Goodman, A.; Willmer-Hulme, A. J.; Libonati, M. A.; Metz, L.; Murray, R. S.; Sheremata, W. A.; Vollmer, T. L.; Stone, L. A. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects 2004 Neurology 62 11 2038-43
5.	Romano, S.; Ferraldeschi, M.; Bagnato, F.; Mechelli, R.; Morena, E.; Caldano, M.; Buscarinu, M. C.; Fornasiero, A.; Frontoni, M.; Nociti, V.; Mirabella, M.; Mayer, F.; Bertolotto, A.; Pozzilli, C.; Vanacore, N.; Salvetti, M.; Ristori, G. Drug holiday of interferon beta 1b in multiple sclerosis: A Pilot, Randomized, Single Blind Study of Non-inferiority 2019 Frontiers in Neurology 10 JUL
6.	Boiko, A. N.; Bosenko, L. P.; Vasilovskii, V. V.; Volkova, L. I.; Zakharova, M. N.; Kotov, S. V.; Lekomtseva, E. V.; Negrich, T. I.; Parshina, E. V.; Patrusheva, O. P.; Prokopenko, S. V.; Sazonov, D. V.; Timchenko, P. V.; Trinitatskii, Y. V.; Khabirov, F. A.; Khavunka, M. Y.; Chichanovskaya, L. V.; Sherman, M. A.; Lin'kova, Y. N.; Zinkina-Orikhan, A. V.; Tursunova, K. B. A Comparative Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a Formulations for S.C. Administration in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: First-Year Results 2018 Neuroscience and Behavioral Physiology 48 7 883-9
7.	Palte, M. J.; Wehr, A.; Tawa, M.; Perkin, K.; Leigh-Pemberton, R.; Hanna, J.; Miller, C.; Penner, N. Improving the Gastrointestinal Tolerability of Fumaric Acid Esters: Early Findings on Gastrointestinal Events with Diroximel Fumarate in Patients with Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis from the Phase 3, Open-Label EVOLVE-MS-1 Study 2019 Adv Ther
8.	Koulinska, I.; Riester, K.; Chalkias, S.; Edwards, M. R. Effect of Bismuth Subsalicylate on Gastrointestinal Tolerability in Healthy Volunteers Receiving Oral Delayed-release Dimethyl Fumarate: PREVENT, a Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Study 2018 Clin Ther 40 12 2021-30.e1
9.	Lublin, F. D.; Cofield, S. S.; Cutter, G. R.; Gustafson, T.; Krieger, S.; Narayana, P. A.; Nelson, F.; Salter, A. R.; Wolinsky, J. S. Long-term follow-up of a randomized study of combination interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis: Efficacy and safety results up to 7 years 2017 Mult Scler Relat Disord 18 95-102
10.	Maurer, M.; Comi, G.; Freedman, M. S.; Kappos, L.; Olsson, T. P.; Wolinsky, J. S.; Miller, A. E.; Dive-Pouletty, C.; Bozzi, S.; O'Connor, P. W. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life - A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies 2016 Mult Scler Relat Disord 7 33-40
11.	Lublin, F. D.; Cofield, S. S.; Cutter, G. R.; Conwit, R.; Narayana, P. A.; Nelson, F.; Salter, A. R.; Gustafson, T.; Wolinsky, J. S. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis 2013 Ann Neurol 73 3 327-40
12.	Weinstock-Guttman, B.; Galetta, S. L.; Giovannoni, G.; Havrdova, E.; Hutchinson, M.; Kappos, L.; O'Connor, P. W.; Phillips, J. T.; Polman, C.; Stuart, W. H.; Lynn, F.; Hotermans, C. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-relapsing MS 2012 J Neurol 259 5 898-905
13.	O'Connor, P. W.; Goodman, A.; Kappos, L.; Lublin, F. D.; Miller, D. H.; Polman, C.; Rudick, R. A.; Aschenbach, W.; Lucas, N. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis 2011 Neurology 76 22 1858-65
14.	Cree, B. A.; Stuart, W. H.; Tornatore, C. S.; Jeffery, D. R.; Pace, A. L.; Cha, C. H. Efficacy of natalizumab therapy in patients of African descent with relapsing multiple sclerosis: analysis of AFFIRM and SENTINEL data 2011 Arch Neurol 68 4 464-8
15.	Ravnborg, M.; Sorensen, P. S.; Andersson, M.; Celius, E. G.; Jongen, P. J.; Elovaara, I.;

- Bartholome, E.; Constantinescu, C. S.; Beer, K.; Garde, E.; Sperling, B. Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial 2010 *Lancet Neurol* 9 7 672-80
16. Radue, E. W.; Stuart, W. H.; Calabresi, P. A.; Confavreux, C.; Galetta, S. L.; Rudick, R. A.; Lublin, F. D.; Weinstock-Guttman, B.; Wynn, D. R.; Fisher, E.; Papadopoulou, A.; Lynn, F.; Panzara, M. A.; Sandrock, A. W. Natalizumab plus interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing multiple sclerosis 2010 *J Neurol Sci* 292 1-2 28-35
 17. Gonsette, R. E.; Sindic, C.; D'Hooghe, M. B.; De Deyn, P. P.; Medaer, R.; Michotte, A.; Seelldrayers, P.; Guillaume, D. Boosting endogenous neuroprotection in multiple sclerosis: the ASSociation of Inosine and Interferon beta in relapsing- remitting Multiple Sclerosis (ASIIMS) trial 2010 *Mult Scler* 16 4 455-62
 18. Sorensen, P. S.; Mellgren, S. I.; Svenningsson, A.; Elovaara, I.; Frederiksen, J. L.; Beiske, A. G.; Myhr, K. M.; Sogaard, L. V.; Olsen, I. C.; Sandberg-Wollheim, M. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial 2009 *Lancet Neurol* 8 6 519-29
 19. van den Elskamp, I. J.; Lembcke, J.; Dattola, V.; Beckmann, K.; Pohl, C.; Hong, W.; Sandbrink, R.; Wagner, K.; Knol, D. L.; Uitdehaag, B.; Barkhof, F. Persistent T1 hypointensity as an MRI marker for treatment efficacy in multiple sclerosis 2008 *Mult Scler* 14 6 764-9
 20. De Stefano, N.; Filippi, M.; Hawkins, C. Short-term combination of glatiramer acetate with i.v. steroid treatment preceding treatment with GA alone assessed by MRI-disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2008 *J Neurol Sci* 266 1-2 44-50
 21. Rudick, R. A.; Miller, D.; Hass, S.; Hutchinson, M.; Calabresi, P. A.; Confavreux, C.; Galetta, S. L.; Giovannoni, G.; Havrdova, E.; Kappos, L.; Lublin, F. D.; Miller, D. H.; O'Connor, P. W.; Phillips, J. T.; Polman, C. H.; Radue, E. W.; Stuart, W. H.; Wajgt, A.; Weinstock-Guttman, B.; Wynn, D. R.; Lynn, F.; Panzara, M. A. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab 2007 *Ann Neurol* 62 4 335-46
 22. Rudick, R. A.; Stuart, W. H.; Calabresi, P. A.; Confavreux, C.; Galetta, S. L.; Radue, E. W.; Lublin, F. D.; Weinstock-Guttman, B.; Wynn, D. R.; Lynn, F.; Panzara, M. A.; Sandrock, A. W. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis 2006 *N Engl J Med* 354 9 911-23
 23. Kalanie, H.; Gharagozli, K.; Hemmatie, A.; Ghorbanie, M.; Kalanie, A. R. Interferon Beta-1a and intravenous immunoglobulin treatment for multiple sclerosis in Iran 2004 *Eur Neurol* 52 4 202-6
 24. Markowitz, C. Dirucotide (MBP8298) for the treatment of multiple sclerosis 2008 *Therapy* 5 5 605-12
 25. Kappos, L.; Radue, E. W.; Comi, G.; Montalban, X.; Butzkueven, H.; Wiendl, H.; Giovannoni, G.; Hartung, H. P.; Derfuss, T.; Naegelin, Y.; et al., Switching from natalizumab to fingolimod : a randomized, placebo-controlled study in RRMS 2015 *Neurology* 85 1 29-39
 26. Kaufman, M.; Cree, B. A.; De Seze, J.; Fox, R. J.; Gold, R.; Hartung, H. P.; Jeffery, D.; Kappos, L.; Montalban, X.; Weinstock-Guttman, B.; Ticho, B.; Duda, P.; Pace, A.; Campagnolo, D. Radiologic MS disease activity during natalizumab treatment interruption: findings from RESTORE 2015 *J Neurol* 262 2 326-36

Desfechos e / ou resultados inadequados (n = 54)

27. Bandari, D.; Wynn, D.; Miller, T.; Singer, B.; Wray, S.; Bennett, R.; Hayward, B.; Dangond, F. Rebif((R)) Quality of Life (RebiQoL): A randomized, multicenter, Phase IIIb study evaluating quality-of-life measures in patients receiving the serum-free formulation of subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis 2013 *Mult Scler Relat Disord* 2 1 45-56
28. Comi, G.; Miller, A. E.; Benamor, M.; Truffinet, P.; Poole, E. M.; Freedman, M. S. Characterizing lymphocyte counts and infection rates with long-term teriflunomide treatment: Pooled analysis of clinical trials 2019 *Multiple Sclerosis Journal*
29. Goodin, D. S.; Reder, A. T.; Traboulsee, A. L.; Li, D. K.; Langdon, D.; Cutter, G.; Cook, S.; O'Donnell, T.; Kremenutzky, M.; Oger, J.; Koelbach, R.; Pohl, C.; Wicklein, E. M. Predictive validity of NEDA in the 16- and 21-year follow-up from the pivotal trial of interferon beta-1b 2019 *Mult Scler* 25 6 837-47
30. Baker, D.; Giovannoni, G.; Schmierer, K. Marked neutropenia: Significant but rare in people with multiple sclerosis after alemtuzumab treatment 2017 *Mult Scler Relat Disord* 18 181-3
31. Eriksson, I.; Cars, T.; Piehl, F.; Malmstrom, R. E.; Wettermark, B.; von Euler, M. Persistence with dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a population-based cohort study

- 2018 *Eur J Clin Pharmacol* 74 2 219-26
32. Akbulak, R. O.; Rosenkranz, S. C.; Schaeffer, B. N.; Pinnschmidt, H. O.; Willems, S.; Heesen, C.; Hoffmann, B. A. Acute and long-term effects of fingolimod on heart rhythm and heart rate variability in patients with multiple sclerosis 2018 *Mult Scler Relat Disord* 19 44-9
 33. Vehoff, J.; Haegele-Link, S.; Humm, A.; Kaegi, G.; Mueller, S. K.; Sauter, R.; Tettenborn, B. E.; Hundsberger, T. Heart rate variability decreases after 3 months of sustained treatment with fingolimod 2017 *J Neurol* 264 11 2313-7
 34. Ross, C. J.; Towfic, F.; Shankar, J.; Laifenfeld, D.; Thoma, M.; Davis, M.; Weiner, B.; Kusko, R.; Zeskind, B.; Knappertz, V.; Grossman, I.; Hayden, M. R. A pharmacogenetic signature of high response to Copaxone in late-phase clinical-trial cohorts of multiple sclerosis 2017 *Genome Med* 9 1 50
 35. Hu, X.; Hang, Y.; Cui, Y.; Zhang, J.; Liu, S.; Seddighzadeh, A.; Deykin, A.; Nestorov, I. Population-Based Pharmacokinetic and Exposure-Efficacy Analyses of Peginterferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis 2017 *J Clin Pharmacol* 57 8 1005-16
 36. Barton, J.; Hardy, T. A.; Riminton, S.; Reddel, S. W.; Barnett, Y.; Coles, A.; Barnett, M. H. Tumefactive demyelination following treatment for relapsing multiple sclerosis with alemtuzumab 2017 *Neurology* 88 10 1004-6
 37. Wicks, P.; Rasouliyan, L.; Katic, B.; Nafees, B.; Flood, E.; Sasane, R. The real-world patient experience of fingolimod and dimethyl fumarate for multiple sclerosis 2016 *BMC Res Notes* 9 1 434
 38. De Stefano, N.; Tomic, D.; Radue, E. W.; Sprenger, T.; Meier, D. P.; Haring, D.; Sormani, M. P. Effect of fingolimod on diffuse brain tissue damage in relapsing-remitting multiple sclerosis patients 2016 *Mult Scler Relat Disord* 7 98-101
 39. Simula, S.; Laitinen, T.; Laitinen, T. M.; Tarkiainen, T.; Hartikainen, P.; Hartikainen, J. E. Effect of fingolimod on cardiac autonomic regulation in patients with multiple sclerosis 2016 *Mult Scler* 22 8 1080-5
 40. Hughes, B.; Cascione, M.; Freedman, M. S.; Agius, M.; Kantor, D.; Gudesblatt, M.; Goldstick, L. P.; Agashivala, N.; Schofield, L.; McCague, K.; Hashmonay, R.; Barbato, L. First-dose effects of fingolimod after switching from injectable therapies in the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis 2014 *Mult Scler Relat Disord* 3 5 620-8
 41. Hilz, M. J.; Intravooth, T.; Moeller, S.; Wang, R.; Lee, D. H.; Koehn, J.; Linker, R. A. Central Autonomic Dysfunction Delays Recovery of Fingolimod Induced Heart Rate Slowing 2015 *PLoS One* 10 7 e0132139
 42. Bayas, A.; Ouallet, J. C.; Kallmann, B.; Hupperts, R.; Fulda, U.; Marhardt, K. Adherence to, and effectiveness of, subcutaneous interferon beta-1a administered by RebiSmart(R) in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the 1-year, observational SMART study 2015 *Expert Opin Drug Deliv* 12 8 1239-50
 43. Simula, S.; Laitinen, T.; Laitinen, T. M.; Tarkiainen, T.; Hartikainen, J. E.; Hartikainen, P. Effects of Three Months Fingolimod Therapy on Heart Rate 2015 *J Neuroimmune Pharmacol* 10 4 651-4
 44. Berger, B.; Baumgartner, A.; Rauer, S.; Mader, I.; Luetzen, N.; Farenkopf, U.; Stich, O. Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation 2015 *J Neuroimmunol* 282 118-22
 45. Tsourdi, E.; Gruber, M.; Rauner, M.; Blankenburg, J.; Ziemssen, T.; Hofbauer, L. C. Graves' disease after treatment with alemtuzumab for multiple sclerosis 2015 *Hormones (Athens)* 14 1 148-53
 46. Rio, J.; Rovira, A.; Tintore, M.; Sastre-Garriga, J.; Castillo, J.; Auger, C.; Nos, C.; Comabella, M.; Tur, C.; Vidal, A.; Montalban, X. Evaluating the response to glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients 2014 *Mult Scler* 20 12 1602-8
 47. Kingwell, E.; Evans, C.; Zhu, F.; Oger, J.; Hashimoto, S.; Tremlett, H. Assessment of cancer risk with beta-interferon treatment for multiple sclerosis 2014 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85 10 1096-102
 48. Frisullo, G.; Calabrese, M.; Tortorella, C.; Paolicelli, D.; Ragonese, P.; Annovazzi, P.; Radaelli, M.; Malucchi, S.; Gallo, A.; Tomassini, V.; Nociti, V.; D'Onghia, M.; Lo Re, V.; Rodegher, M.; Solaro, C.; Gasperini, C. Thyroid autoimmunity and dysfunction in multiple sclerosis patients during long-term treatment with interferon beta or glatiramer acetate: an Italian multicenter study 2014 *Mult Scler* 20 9 1265-8
 49. Daniels, G. H.; Vladic, A.; Brinar, V.; Zavalishin, I.; Valente, W.; Oyuela, P.; Palmer, J.; Margolin, D. H.; Hollenstein, J. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of

- patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2014 *J Clin Endocrinol Metab* 99 1 80-9
50. Lacy, M.; Hauser, M.; Pliskin, N.; Assuras, S.; Valentine, M. O.; Reder, A. The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study 2013 *Mult Scler* 19 13 1765-72
 51. Jokubaitis, V. G.; Spelman, T.; Lechner-Scott, J.; Barnett, M.; Shaw, C.; Vucic, S.; Liew, D.; Butzkueven, H.; Slee, M. The Australian Multiple Sclerosis (MS) immunotherapy study: a prospective, multicentre study of drug utilisation using the MSBase platform 2013 *PLoS One* 8 3 e59694
 52. Singer, B.; Wray, S.; Miller, T.; Cascione, M.; Gupta, A.; Pardo, G.; Watsky, E.; Hayward, B.; Mercer, B.; Dangond, F. Patient-rated ease of use and functional reliability of an electronic autoinjector for self-injection of subcutaneous interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis 2012 *Mult Scler Relat Disord* 1 2 87-94
 53. Lugesesi, A.; Florio, C.; Brescia-Morra, V.; Cottone, S.; Bellantonio, P.; Clerico, M.; Centonze, D.; Uccelli, A.; di Iorio, M.; De Luca, G.; Marcellusi, A.; Paolillo, A. Patient adherence to and tolerability of self-administered interferon beta-1a using an electronic autoinjection device: a multicentre, open-label, phase IV study 2012 *BMC Neurol* 12 7
 54. Cuker, A.; Coles, A. J.; Sullivan, H.; Fox, E.; Goldberg, M.; Oyuela, P.; Purvis, A.; Beardsley, D. S.; Margolin, D. H. A distinctive form of immune thrombocytopenia in a phase 2 study of alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 2011 *Blood* 118 24 6299-305
 55. Camu, W.; Hadjout, K.; Latour, S.; Pohlau, D.; Masri, S. Patient satisfaction following transition from the original to the new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: a randomized, two-arm, open-label, Phase IIIb study 2010 *Patient Prefer Adherence* 4 127-33
 56. Veugelers, P. J.; Fisk, J. D.; Brown, M. G.; Stadnyk, K.; Sketris, I. S.; Murray, T. J.; Bhan, V. Disease progression among multiple sclerosis patients before and during a disease-modifying drug program: a longitudinal population-based evaluation 2009 *Mult Scler* 15 11 1286-94
 57. Lugesesi, A.; Durastanti, V.; Gasperini, C.; Lai, M.; Pozzilli, C.; Orefice, G.; Sotgiu, S.; Pucci, E.; Ardito, B.; Millefiorini, E. Safety and tolerability in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with high-dose subcutaneous interferon-beta by Rebiject autoinjection over a 1-year period: the CoSa study 2008 *Clin Neuropharmacol* 31 3 167-72
 58. Guerrero, A. L.; Martin-Polo, J.; Laherran, E.; Gutierrez, F.; Iglesias, F.; Tejero, M. A.; Rodriguez-Gallego, M.; Alcazar, C. Variation of serum uric acid levels in multiple sclerosis during relapses and immunomodulatory treatment 2008 *Eur J Neurol* 15 4 394-7
 59. Zhao, Y.; Traboulsee, A.; Petkau, A. J.; Li, D. Regression of new gadolinium enhancing lesion activity in relapsing-remitting multiple sclerosis 2008 *Neurology* 70 13 Pt 2 1092-7
 60. Durelli, L.; Barbero, P.; Bergui, M.; Versino, E.; Bassano, M. A.; Verdun, E.; Rivoiro, C.; Ferrero, C.; Picco, E.; Ripellino, P.; Giuliani, G.; Montanari, E.; Clerico, M. MRI activity and neutralising antibody as predictors of response to interferon beta treatment in multiple sclerosis 2008 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79 6 646-51
 61. Then Bergh, F.; Kumpfel, T.; Yassouridis, A.; Lechner, C.; Holsboer, F.; Trenkwalder, C. Acute and chronic neuroendocrine effects of interferon-beta 1a in multiple sclerosis 2007 *Clin Endocrinol (Oxf)* 66 2 295-303
 62. Tilbery, C. P.; Mendes, M. F.; Oliveira, B. E.; Thomaz, R. B.; Kelian, G. R. Immunomodulatory treatment in multiple sclerosis: experience at a Brazilian center with 390 patients 2006 *Arq Neuropsiquiatr* 64 1 51-4
 63. Mikol, D.; Lopez-Bresnahan, M.; Taraskiewicz, S.; Chang, P.; Rangnow, J. A randomized, multicentre, open-label, parallel-group trial of the tolerability of interferon beta-1a (Rebif) administered by autoinjection or manual injection in relapsing-remitting multiple sclerosis 2005 *Mult Scler* 11 5 585-91
 64. Sormani, M. P.; Bruzzi, P.; Comi, G.; Filippi, M. The distribution of the magnetic resonance imaging response to glatiramer acetate in multiple sclerosis 2005 *Mult Scler* 11 4 447-9
 65. Rio, J.; Porcel, J.; Tellez, N.; Sanchez-Betancourt, A.; Tintore, M.; Arevalo, M. J.; Nos, C.; Montalban, X. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis 2005 *Mult Scler* 11 3 306-9
 66. Edgar, C. M.; Brunet, D. G.; Fenton, P.; McBride, E. V.; Green, P. Lipoatrophy in patients with multiple sclerosis on glatiramer acetate 2004 *Can J Neurol Sci* 31 1 58-63
 67. Miller, D. M.; Rudick, R. A.; Baier, M.; Cutter, G.; Dougherty, D. S.; Weinstock-Guttman, B.; Mass, M. K.; Fisher, E.; Simonian, N. Factors that predict health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2003 *Mult Scler* 9 1 1-5

68. Kreisler, A.; de Seze, J.; Stojkovic, T.; Delisse, B.; Combelles, M.; Verier, A.; Hautecoeur, P.; Vermersch, P. Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction 2003 *Acta Neurol Scand* 107 2 154-7
69. Feinstein, A.; O'Connor, P.; Feinstein, K. Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression A prospective investigation 2002 *J Neurol* 249 7 815-20
70. Verdun, E.; Isoardo, G.; Oggero, A.; Ferrero, B.; Ghezzi, A.; Montanari, E.; Zaffaroni, M.; Durelli, L. Autoantibodies in multiple sclerosis patients before and during IFN-beta 1b treatment: are they correlated with the occurrence of autoimmune diseases? 2002 *J Interferon Cytokine Res* 22 2 245-55
71. Rudick, R. A.; Cutter, G.; Baier, M.; Fisher, E.; Dougherty, D.; Weinstock-Guttman, B.; Mass, M. K.; Miller, D.; Simonian, N. A. Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing MS 2001 *Neurology* 56 10 1324-30
72. Fisher, E.; Rudick, R. A.; Cutter, G.; Baier, M.; Miller, D.; Weinstock-Guttman, B.; Mass, M. K.; Dougherty, D. S.; Simonian, N. A. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients 2000 *Mult Scler* 6 6 373-7
73. Monzani, F.; Caraccio, N.; Casolaro, A.; Lombardo, F.; Moscato, G.; Murri, L.; Ferrannini, E.; Meucci, G. Long-term interferon beta-1b therapy for MS: is routine thyroid assessment always useful? 2000 *Neurology* 55 4 549-52
74. Monzani, F.; Caraccio, N.; Meucci, G.; Lombardo, F.; Moscato, G.; Casolaro, A.; Ferdeghini, M.; Murri, L.; Ferrannini, E. Effect of 1-year treatment with interferon-beta1b on thyroid function and autoimmunity in patients with multiple sclerosis 1999 *Eur J Endocrinol* 141 4 325-31
75. Mohr, D. C.; Likosky, W.; Dwyer, P.; Van Der Wende, J.; Boudewyn, A. C.; Goodkin, D. E. Course of depression during the initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis 1999 *Arch Neurol* 56 10 1263-5
76. Simon, J. H.; Jacobs, L. D.; Campion, M. K.; Rudick, R. A.; Cookfair, D. L.; Herndon, R. M.; Richert, J. R.; Salazar, A. M.; Fischer, J. S.; Goodkin, D. E.; Simonian, N.; Lajaunie, M.; Miller, D. E.; Wende, K.; Martens-Davidson, A.; Kinkel, R. P.; Munschauer, F. E., 3rd; Brownschidle, C. M. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) 1999 *Neurology* 53 1 139-48
77. Borrás, C.; Rio, J.; Porcel, J.; Barrios, M.; Tintore, M.; Montalban, X. Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treated with interferon beta-1b 1999 *Neurology* 52 8 1636-9
78. Durelli, L.; Ferrero, B.; Oggero, A.; Verdun, E.; Bongioanni, M. R.; Gentile, E.; Isoardo, G. L.; Ricci, A.; Rota, E.; Bergamasco, B.; Durazzo, M.; Saracco, G.; Biava, M. A.; Brossa, P. C.; Giorda, L.; Pagni, R.; Aimo, G. Autoimmune events during interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis 1999 *J Neurol Sci* 162 1 74-83
79. Kister, I. Disease-modifying therapies can be safely discontinued in an individual with stable relapsing-remitting MS – YES 2017 *Multiple Sclerosis* 23 9 1188-90
80. Brown, M. G.; Kirby, S.; Skedgel, C.; Fisk, J. D.; Murray, T. J.; Bhan, V.; Sketris, I. S. How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? 2007 *Neurology* 69 15 1498-507

Tipo de estudo (314)

81. Vargas, D. L.; Tyor, W. R. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis 2017 *J Investig Med* 65 5 883-91
82. Yamout BI, Zeineddine MM, Tamim H, Khoury SJ Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: the experience of an academic center in the Middle East 2015 *J Neuroimmunol* 289 93–97
83. Comi G1, Gold R2, Dahlke F3, Sinha A4, von Rosenstiel P3, Tomic D3, Kappos L5 Relapses in patients treated with fingolimod after previous exposure to natalizumab 2015 *Mult Scler* 21 6 786-90
84. Jokubaitis VG, Li V, Kalincik T et al Fingolimod after natalizumab and the risk of short-term relapse 2014 *Neurology* 82 14 1204–1211
85. Lampl, C.; You, X.; Limmroth, V. Weekly IM interferon beta-1a in multiple sclerosis patients over 50 years of age 2012 *Eur J Neurol* 19 1 142-8
86. Cohen, J. A.; Tenenbaum, N.; Bhatt, A.; Zhang, Y.; Kappos, L. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results 2019 *Ther Adv Neurol Disord* 12 1756286419878324
87. Perumal, J.; Fox, R. J.; Balabanov, R.; Balcer, L. J.; Galetta, S.; Makh, S.; Santra, S.; Hotermans, C.; Lee, L. Outcomes of natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE 2019 *BMC Neurol* 19 1 116

88. Pakdaman, H.; Abbasi, M.; Gharagozli, K.; Ashrafi, F.; Delavar Kasmaei, H.; Amini Harandi, A. A randomized double-blind trial of comparative efficacy and safety of Avonex and CinnoVex for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 2018 *Neurol Sci* 39 12 2107-13
89. Terranova, N.; Hicking, C.; Dangond, F.; Munafo, A. Effects of Postponing Treatment in the Second Year of Cladribine Administration: Clinical Trial Simulation Analysis of Absolute Lymphocyte Counts and Relapse Rate in Patients with Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis 2019 *Clin Pharmacokinet* 58 3 325-33
90. Chataway, J.; Martin, K.; Barrell, K.; Sharrack, B.; Stolt, P.; Wraith, D. C. Effects of ATX-MS-1467 immunotherapy over 16 weeks in relapsing multiple sclerosis 2018 *Neurology* 90 11 e955-e62
91. Wang, L.; Qi, C. H.; Zhong, R.; Yuan, C.; Zhong, Q. Y. Efficacy of alemtuzumab and natalizumab in the treatment of different stages of multiple sclerosis patients 2018 *Medicine (Baltimore)* 97 8 e9908
92. Esposito, F.; Ferre, L.; Clarelli, F.; Rocca, M. A.; Sferruzza, G.; Storelli, L.; Radaelli, M.; Sangalli, F.; Moiola, L.; Colombo, B.; Martinelli Boneschi, F.; Comi, G.; Filippi, M.; Martinelli, V. Effectiveness and baseline factors associated to fingolimod response in a real-world study on multiple sclerosis patients 2018 *J Neurol* 265 4 896-905
93. Signoriello, E.; Landi, D.; Monteleone, F.; Sacca, F.; Nicoletti, C. G.; Buttari, F.; Sica, F.; Marfia, G. A.; Di Iorio, G.; Lus, G.; Centonze, D. Fingolimod reduces the clinical expression of active demyelinating lesions in MS 2018 *Mult Scler Relat Disord* 2 215-9
94. Zecca, C.; Roth, S.; Findling, O.; Perriard, G.; Bachmann, V.; Pless, M. L.; Baumann, A.; Kamm, C. P.; Lalive, P. H.; Czaplinski, A. Real-life long-term effectiveness of fingolimod in Swiss patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2018 *Eur J Neurol*
95. Gurevich, M.; Waknin, R.; Stone, E.; Achiron, A. Fingolimod-improved axonal and myelin integrity of white matter tracts associated with multiple sclerosis-related functional impairments 2018 *CNS Neurosci Ther*
96. Sternberg, Z.; Kolb, C.; Chadha, K.; Nir, A.; Nir, R.; George, R.; Johnson, J.; Yu, J.; Hojnacki, D. Fingolimod anti-inflammatory and neuroprotective effects modulation of RAGE axis in multiple sclerosis patients 2018 *Neuropharmacology* 130 71-6
97. Fragoso, Y. D.; Spelman, T.; Boz, C.; Alroughani, R.; Lugaresi, A.; Vucic, S.; Butzkueven, H.; Terzi, M.; Havrdova, E.; Horakova, D.; Granella, F.; Olascoaga, J.; Sanchez-Menoyo, J. L.; Pucci, E.; Barnett, M.; Brooks, J. B. B.; Haartsen, J. Lymphocyte count in peripheral blood is not associated with the level of clinical response to treatment with fingolimod 2018 *Mult Scler Relat Disord* 19 105-8
98. Guger, M.; Enzinger, C.; Leutmezer, F.; Kraus, J.; Kalcher, S.; Kvas, E.; Berger, T. Real-life clinical use of natalizumab and fingolimod in Austria 2018 *Acta Neurol Scand* 137 2 181-7
99. Yousuf, F.; Dupuy, S. L.; Tauhid, S.; Chu, R.; Kim, G.; Tummala, S.; Khalid, F.; Weiner, H. L.; Chitnis, T.; Healy, B. C.; Bakshi, R. A two-year study using cerebral gray matter volume to assess the response to fingolimod therapy in multiple sclerosis 2017 *J Neurol Sci* 383 221-9
100. Saida, T.; Yokoyama, K.; Sato, R.; Makioka, H.; Iizuka, Y.; Hase, M.; Ling, Y.; Torii, S. Safety and Effectiveness of Natalizumab: First Report of Interim Results of Post-Marketing Surveillance in Japan 2017 *Neurol Ther* 6 2 197-211
101. Planche, V.; Moisset, X.; Morello, R.; Dumont, E.; Gibelin, M.; Charre-Morin, J.; Saubusse, A.; Mondou, A.; Reuter, F.; Defer, G.; Pelletier, J.; Brochet, B.; Clavelou, P. Improvement of quality of life and its relationship with neuropsychiatric outcomes in patients with multiple sclerosis starting treatment with natalizumab: A 3-year follow-up multicentric study 2017 *J Neurol Sci* 382 148-54
102. Manni, A.; Drenzo, V.; Iaffaldano, A.; Di Lecce, V.; Tortorella, C.; Zoccolella, S.; Iaffaldano, P.; Trojano, M.; Paolicelli, D. Gender differences in safety issues during Fingolimod therapy: Evidence from a real-life Relapsing Multiple Sclerosis cohort 2017 *Brain Behav* 7 10 e00804
103. Coyle, P. K.; Khatri, B.; Edwards, K. R.; Meca-Lallana, J. E.; Cavalier, S.; Rufi, P.; Benamor, M.; Brette, S.; Robinson, M.; Gold, R. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study 2017 *Mult Scler Relat Disord* 17 107-15
104. Rojas, J. I.; Patrucco, L.; Miguez, J.; Cristiano, E. Real-World Safety and Patient Profile of Fingolimod in Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis: A Prospective Analysis in Buenos Aires, Argentina 2017 *Clin Neuropharmacol* 40 6 251-4
105. Ernst, F. R.; Barr, P.; Elmor, R.; Wong, S. L. Relapse outcomes, safety, and treatment patterns in patients diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis and initiated on subcutaneous interferon beta-1a or dimethyl fumarate: a real-world study 2017 *Curr Med Res Opin* 33 12 2099-106

106. Giacoppo, S.; Ruscica, M.; Grimaldi, L. M.; Bramanti, P.; Mazzon, E. The Italian Pharmacovigilance Program: An Observational Study of Adverse Effects of Natalizumab in Multiple Sclerosis Therapy 2017 *Med Sci Monit* 23 4230-40
107. Calabrese, M.; Pitteri, M.; Farina, G.; Bajrami, A.; Castellaro, M.; Magliozzi, R.; Monaco, S. Dimethyl fumarate: a possible exit strategy from natalizumab treatment in patients with multiple sclerosis at risk for severe adverse events 2017 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88 12 1073-8
108. Achiron, A.; Aref, H.; Inshasi, J.; Harb, M.; Alroughani, R.; Bijarnia, M.; Cooke, K.; Yuksel, O. Effectiveness, safety and health-related quality of life of multiple sclerosis patients treated with fingolimod: results from a 12-month, real-world, observational PERFORMS study in the Middle East 2017 *BMC Neurol* 17 1 150
109. Alroughani, R.; Ahmed, S. F.; Behbehani, R.; Al-Hashel, J. Effectiveness and Safety of Dimethyl Fumarate Treatment in Relapsing Multiple Sclerosis Patients: Real-World Evidence 2017 *Neurol Ther* 6 2 189-96
110. Foley, J. F.; Nair, K. V.; Vollmer, T.; Stephenson, J. J.; Niecko, T.; Agarwal, S. S.; Watson, C. Long-term natalizumab treatment is associated with sustained improvements in quality of life in patients with multiple sclerosis 2017 *Patient Prefer Adherence* 11 1035-48
111. McCarty, D. J. Treating relapsing multiple sclerosis with dimethyl fumarate 2017 *Nurse Pract* 42 7 8-10
112. Smoot, K.; Spinelli, K. J.; Stuchiner, T.; Lucas, L.; Chen, C.; Grote, L.; Baraban, E.; Kresa-Reahl, K.; Cohan, S. Three-year clinical outcomes of relapsing multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate in a United States community health center 2017 *Mult Scler* 1352458517709956
113. Alcala-Vicente, C.; Perez-Miralles, F. C.; Gascon-Gimenez, F.; Bosca-Blasco, I.; Navarre-Gimeno, A.; Coret-Ferrer, F.; Casanova-Estruch, B. [Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with fingolimod in routine clinical practice] 2017 *Rev Neurol* 64 10 445-53
114. Izquierdo, G.; Damas, F.; Paramo, M. D.; Ruiz-Pena, J. L.; Navarro, G. The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: An observational study 2017 *PLoS One* 12 4 e0176174
115. Chan, A.; Cutter, G.; Fox, R. J.; Xiao, J.; Lewin, J. B.; Edwards, M. R. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: results of a matching-adjusted indirect comparison 2017 *J Comp Eff Res* 6 4 313-23
116. Elkjaer, M. L.; Molnar, T.; Illes, Z. Teriflunomide for multiple sclerosis in real-world setting 2017 *Acta Neurol Scand* 136 5 447-53
117. Jongen, P. J.; Lemmens, W. A.; Hoogervorst, E. L.; Donders, R. Glatiramer acetate treatment persistence - but not adherence - in multiple sclerosis patients is predicted by health-related quality of life and self-efficacy: a prospective web-based patient-centred study (CAIR study) 2017 *Health Qual Life Outcomes* 15 1 50
118. Fagius, J.; Feresiadou, A.; Larsson, E. M.; Burman, J. Discontinuation of disease modifying treatments in middle aged multiple sclerosis patients. First line drugs vs natalizumab 2017 *Mult Scler Relat Disord* 12 82-7
119. Correia, I.; Batista, S.; Galego, O.; Marques, I. B.; Jesus-Ribeiro, J.; Martins, A. I.; Nunes, C.; Macario, M. C.; Cunha, L.; Sousa, L. Long-term effectiveness and safety of natalizumab in a Portuguese population 2017 *Int Immunopharmacol* 46 105-11
120. Zecca, C.; Merlini, A.; Disanto, G.; Rodegher, M.; Panicari, L.; Romeo, M. A. L.; Candrian, U.; Messina, M. J.; Pravata, E.; Moiola, L.; Stefanin, C.; Ghezzi, A.; Perrone, P.; Patti, F.; Comi, G.; Gobbi, C.; Martinelli, V. Half-dose fingolimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: Observational study 2018 *Mult Scler* 24 2 167-74
121. Kalincik, T.; Brown, J. W. L.; Robertson, N.; Willis, M.; Scolding, N.; Rice, C. M.; Wilkins, A.; Pearson, O.; Ziemssen, T.; Hutchinson, M.; McGuigan, C.; Jokubaitis, V.; Spelman, T.; Horakova, D.; Havrdova, E.; Trojano, M.; Izquierdo, G.; Lugaresi, A.; Prat, A.; Girard, M.; Duquette, P.; Grammond, P.; Alroughani, R.; Pucci, E.; Sola, P.; Hupperts, R.; Lechner-Scott, J.; Terzi, M.; Van Pesch, V.; Rozsa, C.; Grand'Maison, F.; Boz, C.; Granella, F.; Slee, M.; Spitaleri, D.; Olascoaga, J.; Bergamaschi, R.; Verheul, F.; Vucic, S.; McCombe, P.; Hodgkinson, S.; Sanchez-Menoyo, J. L.; Ampapa, R.; Simo, M.; Csepany, T.; Ramo, C.; Cristiano, E.; Barnett, M.; Butzkueven, H.; Coles, A. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study 2017 *Lancet Neurol* 16 4 271-81
122. Villaverde-Gonzalez, R.; Gracia Gil, J.; Perez Sempere, A.; Millan Pascual, J.; Marin Marin, J.; Carcelen Gadea, M.; Gabaldon Torres, L.; Moreno Escribano, A.; Candelieri Merlicco, A.

- Observational Study of Switching from Natalizumab to Immunomodulatory Drugs 2017 *Eur Neurol* 77 3-4 130-6
123. Ziemssen, T.; Ashtamker, N.; Rubinchick, S.; Knappertz, V.; Comi, G. Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate 20 mg/ml in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis 2017 *Expert Opin Drug Saf* 16 2 247-55
 124. Lanzillo, R.; Carotenuto, A.; Moccia, M.; Sacca, F.; Russo, C. V.; Massarelli, M.; De Rosa, A.; Brescia Morra, V. A longitudinal real-life comparison study of natalizumab and fingolimod 2017 *Acta Neurol Scand* 136 3 217-22
 125. Hersh, C. M.; Love, T. E.; Cohn, S.; Hara-Cleaver, C.; Bermel, R. A.; Fox, R. J.; Cohen, J. A.; Ontaneda, D. Comparative efficacy and discontinuation of dimethyl fumarate and fingolimod in clinical practice at 12-month follow-up 2016 *Mult Scler Relat Disord* 10 44-52
 126. Sundgren, M.; Piehl, F.; Wahlin, A.; Brismar, T. Cognitive function did not improve after initiation of natalizumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. A prospective one-year dual control group study 2016 *Mult Scler Relat Disord* 10 36-43
 127. Puz, P.; Lasek-Bal, A. Safety and Efficacy of Fingolimod and Natalizumab in Multiple Sclerosis After the Failure of First-Line Therapy: Single Center Experience Based on the Treatment of Forty-Four Patients 2016 *Med Sci Monit* 22 4277-82
 128. Zhovtis Ryerson, L.; Green, R.; Confident, G.; Pandey, K.; Richter, B.; Bacon, T.; Sammarco, C.; Laing, L.; Kalina, J.; Kister, I. Efficacy and tolerability of dimethyl fumarate in White-, African- and Hispanic- Americans with multiple sclerosis 2016 *Ther Adv Neurol Disord* 9 6 454-61
 129. Ticha, V.; Kodym, R.; Pocikova, Z.; Kadlecova, P. Real-World Outcomes in Fingolimod-Treated Patients with Multiple Sclerosis in the Czech Republic: Results from the 12-Month GOLEMS Study 2017 *Clin Drug Investig* 37 2 175-86
 130. Laroni, A.; Brogi, D.; Brescia Morra, V.; Guidi, L.; Pozzilli, C.; Comi, G.; Lugaresi, A.; Turrini, R.; Raimondi, D.; Uccelli, A.; Mancardi, G. L. Safety and tolerability of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial in Italy 2017 *Neurol Sci* 38 1 53-9
 131. Fox, R. J.; Chan, A.; Zhang, A.; Xiao, J.; Levison, D.; Lewin, J. B.; Edwards, M. R.; Marantz, J. L. Comparative effectiveness using a matching-adjusted indirect comparison between delayed-release dimethyl fumarate and fingolimod for the treatment of multiple sclerosis 2017 *Curr Med Res Opin* 33 2 175-83
 132. Jernas, L.; Wencel, J.; Wiak, A.; Bieniek, M.; Bartosik-Psujek, H. Risk Factors for Poor Adherence to Betaferon(R) Treatment in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis or Clinically Isolated Syndrome 2016 *PLoS One* 11 10 e0157950
 133. Meca-Lallana, J.; Hernandez, L.; Caminero, A. B.; Giron, J. M.; Cano-Organ, A.; Carcelen-Gadea, M.; Munoz, D.; Duran-Ferreras, E.; Martin-Hernandez, J.; Sanchez-de la Rosa, R. Fatigue Improvement after Switching Multiple Sclerosis Treatment from Interferon-beta to Glatiramer Acetate in Clinical Practice 2016 *Eur Neurol* 76 1-2 40-7
 134. Pakdaman, H.; Amini Harandi, A.; Gharagozli, K.; Abbasi, M.; Tabassi, A.; Ashrafi, F.; Ghaffarpor, M.; Sharifi, S.; Delavar Kasmae, H.; Assarzagdegan, F.; Arabahmadi, M.; Behnam, B. Health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a in Iran 2017 *Int J Neurosci* 127 6 501-7
 135. Miclea, A.; Leussink, V. I.; Hartung, H. P.; Gold, R.; Hoepner, R. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a multi-center observational study 2016 *J Neurol* 263 8 1626-32
 136. Friciska-Nagy, Z.; Fuvesi, J.; Rozsa, C.; Komoly, S.; Jakab, G.; Csepany, T.; Jobbagy, Z.; Lencses, G.; Vecsei, L.; Bencsik, K. The effects of fatigue, depression and the level of disability on the health-related quality of life of glatiramer acetate-treated relapsing-remitting patients with multiple sclerosis in Hungary 2016 *Mult Scler Relat Disord* 7 26-32
 137. Uher, T.; Havrdova, E.; Sobisek, L.; Krasensky, J.; Vaneckova, M.; Seidl, Z.; Tyblova, M.; Ramasamy, D.; Zivadinov, R.; Horakova, D. Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up? 2017 *Mult Scler* 23 2 242-52
 138. Baroncini, D.; Ghezzi, A.; Annovazzi, P. O.; Colombo, B.; Martinelli, V.; Minonzio, G.; Moiola, L.; Rodegher, M.; Zaffaroni, M.; Comi, G. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies 2016 *Mult Scler* 22 10 1315-26
 139. Zurawski, J.; Flinn, A.; Sklover, L.; Sloane, J. A. Relapse frequency in transitioning from natalizumab to dimethyl fumarate: assessment of risk factors 2016 *J Neurol* 263 8 1511-7

140. Correia, I.; Batista, S.; Marques, I. B.; Sousa, M.; Ferreira, R.; Nunes, C.; Macario, M. C.; Sousa, L. The effectiveness of fingolimod in a Portuguese real-world population 2016 *Mult Scler Relat Disord* 6 41-8
141. Koch-Henriksen, N.; Magyari, M.; Sellebjerg, F.; Soelberg Sorensen, P. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod 2017 *Mult Scler* 23 2 234-41
142. Disanto, G.; Benkert, P.; Lorscheider, J.; Mueller, S.; Vehoff, J.; Zecca, C.; Ramseier, S.; Achtnichts, L.; Findling, O.; Nedeltchev, K.; Radue, E. W.; Sprenger, T.; Stippich, C.; Derfuss, T.; Louvion, J. F.; Kamm, C. P.; Mattle, H. P.; Lotter, C.; Du Pasquier, R.; Schluep, M.; Pot, C.; Lalive, P. H.; Yaldizli, O.; Gobbi, C.; Kappos, L.; Kuhle, J. The Swiss Multiple Sclerosis Cohort-Study (SMSC): A Prospective Swiss Wide Investigation of Key Phases in Disease Evolution and New Treatment Options 2016 *PLoS One* 11 3 e0152347
143. Zivadinov, R.; Hojnacki, D.; Bergsland, N.; Kennedy, C.; Hagemeyer, J.; Melia, R.; Ramasamy, D. P.; Durfee, J.; Carl, E.; Dwyer, M. G.; Weinstock-Guttman, B. Effect of natalizumab on brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients over 5 years 2016 *Eur J Neurol* 23 6 1101-9
144. Wiebenga, O. T.; Schoonheim, M. M.; Hulst, H. E.; Nagtegaal, G. J.; Strijbis, E. M.; Steenwijk, M. D.; Polman, C. H.; Pouwels, P. J.; Barkhof, F.; Geurts, J. J. White Matter Diffusion Changes during the First Year of Natalizumab Treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis 2016 *AJNR Am J Neuroradiol* 37 6 1030-7
145. Ziemssen, T.; Calabrese, P.; Penner, I. K.; Apfel, R. QualiCOP: real-world effectiveness, tolerability, and quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate, treatment-naïve patients, and previously treated patients 2016 *J Neurol* 263 4 784-91
146. Lapiere, Y.; O'Connor, P.; Devonshire, V.; Freedman, M. S.; Kremenchutzky, M.; Yeung, M.; Schechter, R. Canadian Experience with Fingolimod: Adherence to Treatment and Monitoring 2016 *Can J Neurol Sci* 43 2 278-83
147. Comi, G.; Freedman, M. S.; Kappos, L.; Olsson, T. P.; Miller, A. E.; Wolinsky, J. S.; O'Connor, P. W.; Benamor, M.; Dukovic, D.; Truffinet, P.; Leist, T. P. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions 2016 *Mult Scler Relat Disord* 5 97-104
148. Datt, J.; Baldock, L.; Pull, E.; Webber, B. The management and outcomes of fingolimod first dose cardiac monitoring in UK patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2016 *Mult Scler Relat Disord* 5 40-6
149. Barbin, L.; Rousseau, C.; Jousset, N.; Casey, R.; Debouverie, M.; Vukusic, S.; De Seze, J.; Brassat, D.; Wiertlewski, S.; Brochet, B.; Pelletier, J.; Vermersch, P.; Edan, G.; Lebrun-Frenay, C.; Clavelou, P.; Thouvenot, E.; Camdessanche, J. P.; Tourbah, A.; Stankoff, B.; Al Khedr, A.; Cabre, P.; Papeix, C.; Berger, E.; Heinzlef, O.; Debroucker, T.; Moreau, T.; Gout, O.; Bourre, B.; Creange, A.; Labauge, P.; Magy, L.; Defer, G.; Foucher, Y.; Laplaud, D. A. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study 2016 *Neurology* 86 8 771-8
150. Ayzenberg, I.; Schollhammer, J.; Hoepner, R.; Hellwig, K.; Ringelstein, M.; Aktas, O.; Kumpf, T.; Krumbholz, M.; Trebst, C.; Paul, F.; Pache, F.; Obermann, M.; Zeltner, L.; Schwab, M.; Berthele, A.; Jarius, S.; Kleiter, I. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study 2016 *J Neurol* 263 3 575-82
151. Arpin, E. C.; Sobrino, T. G.; Vivero, C. D.; del Campo Amigo Jorin, M.; Regal, A. R.; Gonzalez, J. P.; Bouzas, M. L. Changes in brain atrophy indices in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with natalizumab 2016 *Neurodegener Dis Manag* 6 1 5-12
152. Wiendl, H.; Butzkueven, H.; Kappos, L.; Trojano, M.; Pellegrini, F.; Paes, D.; Zhang, A.; Belachew, S. Epoch Analysis of On-Treatment Disability Progression Events over Time in the Tysabri Observational Program (TOP) 2016 *PLoS One* 11 1 e0144834
153. Rasenack, M.; Rychen, J.; Andelova, M.; Naegelin, Y.; Stippich, C.; Kappos, L.; Lindberg, R. L.; Sprenger, T.; Derfuss, T. Efficacy and Safety of Fingolimod in an Unselected Patient Population 2016 *PLoS One* 11 1 e0146190
154. Braune, S.; Lang, M.; Bergmann, A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis 2016 *J Neurol* 263 2 327-33
155. Dwyer, M. G.; Zivadinov, R.; Tao, Y.; Zhang, X.; Kennedy, C.; Bergsland, N.; Ramasamy, D. P.; Durfee, J.; Hojnacki, D.; Weinstock-Guttman, B.; Hayward, B.; Dangond, F.; Markovic-Plese, S. Immunological and short-term brain volume changes in relapsing forms of multiple sclerosis

- treated with interferon beta-1a subcutaneously three times weekly: an open-label two-arm trial 2015 *BMC Neurol* 15 232
156. Willis, M. D.; Harding, K. E.; Pickersgill, T. P.; Wardle, M.; Pearson, O. R.; Scolding, N. J.; Smee, J.; Robertson, N. P. Alemtuzumab for multiple sclerosis: Long term follow-up in a multi-centre cohort 2016 *Mult Scler* 22 9 1215-23
 157. Phillips, J. T.; Selmaj, K.; Gold, R.; Fox, R. J.; Havrdova, E.; Giovannoni, G.; Abourjaily, H.; Pace, A.; Novas, M.; Hotermans, C.; Vigiotta, V.; Meltzer, L. Clinical Significance of Gastrointestinal and Flushing Events in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate 2015 *Int J MS Care* 17 5 236-43
 158. Ziemssen, T.; Gilgun-Sherki, Y. Sub-analysis of geographical variations in the 2-year observational COPTIMIZE trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis converting to glatiramer acetate 2015 *BMC Neurol* 15 189
 159. Ehling, R.; Di Pauli, F.; Lackner, P.; Rainer, C.; Kraus, V.; Hegen, H.; Lutterotti, A.; Kuenz, B.; De Zordo, T.; Schocke, M.; Glatzl, S.; Loscher, W. N.; Deisenhammer, F.; Reindl, M.; Berger, T. Impact of glatiramer acetate on paraclinical markers of neuroprotection in multiple sclerosis: A prospective observational clinical trial 2015 *J Neuroimmunol* 287 98-105
 160. Iaffaldano, P.; Lucisano, G.; Pozzilli, C.; Brescia Morra, V.; Ghezzi, A.; Millefiorini, E.; Patti, F.; Lugaresi, A.; Zimatore, G. B.; Marrosu, M. G.; Amato, M. P.; Bertolotto, A.; Bergamaschi, R.; Granella, F.; Coniglio, G.; Tedeschi, G.; Sola, P.; Lus, G.; Ferro, M. T.; Iuliano, G.; Corea, F.; Protti, A.; Cavalla, P.; Guareschi, A.; Rodegher, M.; Paolicelli, D.; Tortorella, C.; Lepore, V.; Prosperini, L.; Sacca, F.; Baroncini, D.; Comi, G.; Trojano, M. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis 2015 *Brain* 138 Pt 11 3275-86
 161. Gonsette, R.; Debouverie, M.; Sindic, C.; Ferre, J. C.; Edan, G. Pixantrone: a B-cell-depleting immunosuppressant for multiple sclerosis patients with active disease 2016 *Mult Scler* 22 6 817-21
 162. Fernandez-Fournier, M.; Tallon-Barranco, A.; Chamorro, B.; Martinez-Sanchez, P.; Puertas, I. Differential glatiramer acetate treatment persistence in treatment-naïve patients compared to patients previously treated with interferon 2015 *BMC Neurol* 15 141
 163. Fisher, E.; Nakamura, K.; Lee, J. C.; You, X.; Sperling, B.; Rudick, R. A. Effect of intramuscular interferon beta-1a on gray matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A retrospective analysis 2016 *Mult Scler* 22 5 668-76
 164. Smith, M. Y.; Sabido-Espin, M.; Trochanov, A.; Samuelson, M.; Guedes, S.; Corvino, F. A.; Richy, F. F. Postmarketing Safety Profile of Subcutaneous Interferon Beta-1a Given 3 Times Weekly: A Retrospective Administrative Claims Analysis 2015 *J Manag Care Spec Pharm* 21 8 650-60
 165. Ordonez-Boschetti, L.; Rey, R.; Cruz, A.; Sinha, A.; Reynolds, T.; Frider, N.; Alvarenga, R. Safety and Tolerability of Fingolimod in Latin American Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Open-Label FIRST LATAM Study 2015 *Adv Ther* 32 7 626-35
 166. Kleinschnitz, C.; Niemczyk, G.; Rehberg-Weber, K.; Wernsdorfer, C. Interferon Beta-1a (AVONEX(R)) as a Treatment Option for Untreated Patients with Multiple Sclerosis (AXIOM): A Prospective, Observational Study 2015 *Int J Mol Sci* 16 7 15271-86
 167. Mattioli, F.; Stampatori, C.; Bellomi, F.; Scarpazza, C.; Capra, R. Natalizumab Significantly Improves Cognitive Impairment over Three Years in MS: Pattern of Disability Progression and Preliminary MRI Findings 2015 *PLoS One* 10 7 e0131803
 168. Frisell, T.; Forsberg, L.; Nordin, N.; Kiesel, C.; Alfredsson, L.; Askling, J.; Hillert, J.; Olsson, T.; Piehl, F. Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis 2016 *Mult Scler* 22 1 85-93
 169. Paolicelli, D.; Manni, A.; Drenzo, V.; D'Onghia, M.; Tortorella, C.; Zoccolella, S.; Trojano, M. Long-term cardiac safety and tolerability of fingolimod in multiple sclerosis: A postmarketing study 2015 *J Clin Pharmacol* 55 10 1131-6
 170. Ramseier, S. P.; Roth, S.; Czaplinski, A. A Swiss real world best practice experience in three different clinical settings of the 6 hour fingolimod first dose observation procedure 2015 *BMC Pharmacol Toxicol* 16 7
 171. Palace, J.; Duddy, M.; Bregenzer, T.; Lawton, M.; Zhu, F.; Boggild, M.; Piske, B.; Robertson, N. P.; Oger, J.; Tremlett, H.; Tilling, K.; Ben-Shlomo, Y.; Dobson, C. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: a clinical cohort study with natural history comparator 2015 *Lancet Neurol* 14 5 497-505

172. Cobo-Calvo, A.; Bau, L.; Matas, E.; Romero-Pinel, L.; Mane Martinez, M. A.; Majos, C.; Martinez Yelamos, S. Effectiveness of natalizumab in patients with highly active relapsing remitting multiple sclerosis 2015 *Eur Neurol* 73 3-4 220-9
173. McQueen, R. B.; Livingston, T.; Vollmer, T.; Corboy, J.; Buckley, B.; Allen, R. R.; Nair, K.; Campbell, J. D. Increased relapse activity for multiple sclerosis natalizumab users who become nonpersistent: a retrospective study 2015 *J Manag Care Spec Pharm* 21 3 210-8b
174. He, A.; Spelman, T.; Jokubaitis, V.; Havrdova, E.; Horakova, D.; Trojano, M.; Lugesesi, A.; Izquierdo, G.; Grammond, P.; Duquette, P.; Girard, M.; Pucci, E.; Iuliano, G.; Alroughani, R.; Oreja-Guevara, C.; Fernandez-Bolanos, R.; Grand'Maison, F.; Sola, P.; Spitaleri, D.; Granella, F.; Terzi, M.; Lechner-Scott, J.; Van Pesch, V.; Hupperts, R.; Sanchez-Menoyo, J. L.; Hodgkinson, S.; Rozsa, C.; Verheul, F.; Butzkueven, H.; Kalincik, T. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis 2015 *JAMA Neurol* 72 4 405-13
175. Kalincik, T.; Horakova, D.; Spelman, T.; Jokubaitis, V.; Trojano, M.; Lugesesi, A.; Izquierdo, G.; Rozsa, C.; Grammond, P.; Alroughani, R.; Duquette, P.; Girard, M.; Pucci, E.; Lechner-Scott, J.; Slee, M.; Fernandez-Bolanos, R.; Grand'Maison, F.; Hupperts, R.; Verheul, F.; Hodgkinson, S.; Oreja-Guevara, C.; Spitaleri, D.; Barnett, M.; Terzi, M.; Bergamaschi, R.; McCombe, P.; Sanchez-Menoyo, J.; Simo, M.; Csepany, T.; Rum, G.; Boz, C.; Havrdova, E.; Butzkueven, H. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis 2015 *Ann Neurol* 77 3 425-35
176. Kalincik, T.; Jokubaitis, V.; Izquierdo, G.; Duquette, P.; Girard, M.; Grammond, P.; Lugesesi, A.; Oreja-Guevara, C.; Bergamaschi, R.; Hupperts, R.; Grand'Maison, F.; Pucci, E.; Van Pesch, V.; Boz, C.; Iuliano, G.; Fernandez-Bolanos, R.; Flechter, S.; Spitaleri, D.; Cristiano, E.; Verheul, F.; Lechner-Scott, J.; Amato, M. P.; Cabrera-Gomez, J. A.; Saladino, M. L.; Slee, M.; Moore, F.; Gray, O.; Paine, M.; Barnett, M.; Havrdova, E.; Horakova, D.; Spelman, T.; Trojano, M.; Butzkueven, H. Comparative effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta formulations in relapsing-remitting multiple sclerosis 2015 *Mult Scler* 21 9 1159-71
177. Bianco, A.; Patanella, A. K.; Nociti, V.; Marti, A.; Frisullo, G.; Plantone, D.; De Fino, C.; Fetta, A.; Batocchi, A. P.; Rossini, P. M.; Mirabella, M. Second-line therapy with fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis in clinical practice: the effect of previous exposure to natalizumab 2015 *Eur Neurol* 73 1-2 57-65
178. Sousa, L.; de Sa, J.; Sa, M. J.; Cerqueira, J. J.; Martins-Silva, A. The efficacy and safety of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis in Portugal: a retrospective study 2014 *Rev Neurol* 59 9 399-406
179. Diaz, R. A.; Doss, S.; Burke, M. J.; George, E.; Adler, A. I. Alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis 2014 *Lancet Neurol* 13 9 869-70
180. Arnal-Garcia, C.; Amigo-Jorin Mdel, C.; Lopez-Real, A. M.; Lema-Devesa, C.; Llopis, N.; Sanchez-de la Rosa, R. Long-term effectiveness of glatiramer acetate in clinical practice conditions 2014 *J Clin Neurosci* 21 12 2212-8
181. Gajofatto, A.; Bianchi, M. R.; Deotto, L.; Benedetti, M. D. Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study 2014 *Eur Neurol* 72 3-4 173-80
182. Carvalho, A. T.; Abreu, P.; Sa, M. J. Multiple sclerosis treatment with natalizumab: analysis of a hospital-based cohort 2014 *Acta Med Port* 27 4 437-43
183. Ebrahimi, N.; Herbstritt, S.; Gold, R.; Amezcua, L.; Koren, G.; Hellwig, K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study 2015 *Mult Scler* 21 2 198-205
184. Ziemssen, T.; Bajenaru, O. A.; Carra, A.; de Klippel, N.; de Sa, J. C.; Edland, A.; Frederiksen, J. L.; Heinzlef, O.; Karageorgiou, K. E.; Lander Delgado, R. H.; Landtblom, A. M.; Macias Islas, M. A.; Tubridy, N.; Gilgun-Sherki, Y. A 2-year observational study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis converting to glatiramer acetate from other disease-modifying therapies: the COPTIMIZE trial 2014 *J Neurol* 261 11 2101-11
185. Al-Hashel, J.; Ahmed, S. F.; Behbehani, R.; Alroughani, R. Real-world use of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a retrospective study using the national multiple sclerosis registry in Kuwait 2014 *CNS Drugs* 28 9 817-24
186. Totaro, R.; Lugesesi, A.; Bellantonio, P.; Danni, M.; Costantino, G.; Gasperini, C.; Florio, C.; Pucci, E.; Maddestra, M.; Spitaleri, D.; Lus, G.; Ardito, B.; Farina, D.; Rossi, M.; Di Carmine, C.; Altobelli, E.; Maccarone, B.; Casalena, A.; De Luca, G.; Travaglini, D.; Di Ioia, M.; Di Tommaso, V.; Fantozzi, R.; Ruggieri, S.; Provinciali, L.; De Riso, S.; Mundi, C.; Fuiani, A.; Galgani, S.; Ruggieri, S.; Maniscalco, G. T.; Giuliani, G.; Cartechini, E.; Petretta, V.; Fratta, M.; Alfieri, G.

- Gatto, M.; Carolei, A. Natalizumab treatment in multiple sclerosis patients: a multicenter experience in clinical practice in Italy 2014 *Int J Immunopathol Pharmacol* 27 2 147-54
187. Clerico, M.; Schiavetti, I.; De Mercanti, S. F.; Piazza, F.; Gned, D.; Brescia Morra, V.; Lanzillo, R.; Ghezzi, A.; Bianchi, A.; Salemi, G.; Realmuto, S.; Sola, P.; Vitetta, F.; Cavalla, P.; Paolicelli, D.; Trojano, M.; Sormani, M. P.; Durelli, L. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: evidence from an Italian spontaneous, prospective, and observational study (the TY-STOP Study) 2014 *JAMA Neurol* 71 8 954-60
 188. van Pesch, V.; Bartholome, E.; Bissay, V.; Bouquiaux, O.; Bureau, M.; Caekebeke, J.; Debruyne, J.; Declercq, I.; Decoo, D.; Denayer, P.; De Smet, E.; D'Hooghe, M.; Dubois, B.; Dupuis, M.; Sankari, S. E.; Geens, K.; Guillaume, D.; van Landegem, W.; Lysandropoulos, A.; de Noordhout, A. M.; Medaer, R.; Melin, A.; Peeters, K.; Ba, R. P.; Retif, C.; Seeldrayers, P.; Symons, A.; Urbain, E.; Vanderdonckt, P.; Van Ingelghem, E.; Vanopdenbosch, L.; Vanroose, E.; Van Wijmeersch, B.; Willekens, B.; Willems, C.; Sindic, C. Safety and efficacy of natalizumab in Belgian multiple sclerosis patients: subgroup analysis of the natalizumab observational program 2014 *Acta Neurol Belg* 114 3 167-78
 189. O'Connor, P.; Goodman, A.; Kappos, L.; Lublin, F.; Polman, C.; Rudick, R. A.; Hauswirth, K.; Cristiano, L. M.; Forrestal, F.; Duda, P. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study 2014 *Neurology* 83 1 78-86
 190. Carruthers, R. L.; Rotstein, D. L.; Healy, B. C.; Chitnis, T.; Weiner, H. L.; Buckle, G. J. An observational comparison of natalizumab vs. fingolimod using JCV serology to determine therapy 2014 *Mult Scler* 20 10 1381-90
 191. Tuohy, O.; Costelloe, L.; Hill-Cawthorne, G.; Bjornson, I.; Harding, K.; Robertson, N.; May, K.; Button, T.; Azzopardi, L.; Kousin-Ezewu, O.; Fahey, M. T.; Jones, J.; Compston, D. A.; Coles, A. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy 2015 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86 2 208-15
 192. Baldi, E.; Guareschi, A.; Vitetta, F.; Senesi, C.; Curti, E.; Montepietra, S.; Simone, A. M.; Immoilli, P.; Caniatti, L.; Tola, M. R.; Pesci, I.; Montanari, E.; Sola, P.; Granella, F.; Motti, L.; Ferraro, D. Previous treatment influences fingolimod efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from an observational study 2014 *Curr Med Res Opin* 30 9 1849-55
 193. Hupperts, R.; Ghazi-Visser, L.; Martins Silva, A.; Arvanitis, M.; Kuusisto, H.; Marhardt, K.; Vlaikidis, N. The STAR Study: a real-world, international, observational study of the safety and tolerability of, and adherence to, serum-free subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis 2014 *Clin Ther* 36 12 1946-57
 194. Jongen, P. J.; Lehnick, D.; Koeman, J.; Frequin, S.; Heersema, D.; Kornips, B.; Schyns-Soeterboek, A.; Visser, L. H.; Schiphof, P.; Valkenburg, A.; Hiel, J. Fatigue and health-related quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis after 2 years glatiramer acetate treatment are predicted by changes at 6 months: an observational multi-center study 2014 *J Neurol* 261 8 1469-76
 195. Laroni, A.; Brogi, D.; Morra, V. B.; Guidi, L.; Pozzilli, C.; Comi, G.; Lugaresi, A.; Turrini, R.; Raimondi, D.; Uccelli, A.; Mancardi, G. L. Safety of the first dose of fingolimod for multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial 2014 *BMC Neurol* 14 65
 196. Vacaras, V.; Major, Z. Z.; Seewooram, R.; Major, K. A.; Muresanu, D. F.; Buzoianu, A. D. Disease activity and disability evolution under glatiramer acetate: a clinical approach 2014 *Neuropsychopharmacol Hung* 16 1 11-8
 197. Sorensen, P. S. Effects of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis 2014 *Lancet Neurol* 13 6 526-7
 198. Alroughani, R.; Ahmed, S. F.; Behbehani, R.; Al-Hashel, J. Use of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis in Kuwait 2014 *Clin Neurol Neurosurg* 119 17-20
 199. Butzkueven, H.; Kappos, L.; Pellegrini, F.; Trojano, M.; Wiendl, H.; Patel, R. N.; Zhang, A.; Hotermans, C.; Belachew, S. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results 2014 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85 11 1190-7
 200. Saiz, A.; Mora, S.; Blanco, J. Therapeutic compliance of first line disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis. COMPLIANCE Study 2015 *Neurologia* 30 4 214-22
 201. Patti, F.; Pappalardo, A.; Montanari, E.; Pesci, I.; Barletta, V.; Pozzilli, C. Interferon-beta-1a treatment has a positive effect on quality of life of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a longitudinal study 2014 *J Neurol Sci* 337 1-2 180-5
 202. Walker, A.; Watson, C.; Alexopoulos, S. T.; Deniz, B.; Arnold, R.; Bates, D. A benefit-risk analysis of natalizumab in the treatment of patients with multiple sclerosis when considering the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy 2014 *Curr Med Res Opin* 30 4 629-35

203. Gold, R.; Comi, G.; Palace, J.; Siever, A.; Gottschalk, R.; Bijarnia, M.; von Rosenstiel, P.; Tomic, D.; Kappos, L. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study 2014 *J Neurol* 261 2 267-76
204. Patti, F.; Morra, V. B.; Amato, M. P.; Trojano, M.; Bastianello, S.; Tola, M. R.; Cottone, S.; Plant, A.; Picconi, O. Subcutaneous interferon beta-1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study 2013 *PLoS One* 8 8 e74111
205. Braune, S.; Lang, M.; Bergmann, A. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort 2013 *J Neurol* 260 12 2981-5
206. Outteryck, O.; Ongagna, J. C.; Brochet, B.; Rumbach, L.; Lebrun-Frenay, C.; Debouverie, M.; Zephir, H.; Ouallet, J. C.; Berger, E.; Cohen, M.; Pittion, S.; Laplaud, D.; Wiertlewski, S.; Cabre, P.; Pelletier, J.; Rico, A.; Defer, G.; Derache, N.; Camu, W.; Thouvenot, E.; Moreau, T.; Fromont, A.; Tourbah, A.; Labauge, P.; Castelnovo, G.; Clavelou, P.; Casez, O.; Hautecoeur, P.; Papeix, C.; Lubetzki, C.; Fontaine, B.; Couturier, N.; Bohossian, N.; Clanet, M.; Vermersch, P.; de Seze, J.; Brassat, D. A prospective observational post-marketing study of natalizumab-treated multiple sclerosis patients: clinical, radiological and biological features and adverse events. The BIONAT cohort 2014 *Eur J Neurol* 21 1 40-8
207. Suljic, E.; Sinanovic, O.; Kurtovic-Alajbegovic, A.; Klupka-Saric, I. Betaferon efficiency indicators in the treatment of relapsing remitting form of multiple sclerosis 2013 *Med Arch* 67 3 178-80
208. Alroughani, R.; Al Hashel, J.; Thussu, A.; Ahmed, S. F. Use of natalizumab in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis in Kuwait 2013 *Med Princ Pract* 22 5 495-9
209. Gobbi, C.; Zecca, C.; Linnebank, M.; Muller, S.; You, X.; Meier, R.; Borter, E.; Traber, M. Swiss analysis of multiple sclerosis: a multicenter, non-interventional, retrospective cohort study of disease-modifying therapies 2013 *Eur Neurol* 70 1-2 35-41
210. Brown, J. W.; Coles, A. J. Alemtuzumab: evidence for its potential in relapsing-remitting multiple sclerosis 2013 *Drug Des Devel Ther* 7 131-8
211. Sempere, A. P.; Martin-Medina, P.; Berenguer-Ruiz, L.; Perez-Carmona, N.; Sanchez-Perez, R.; Polache-Vengud, J.; Feliu-Rey, E. Switching from natalizumab to fingolimod: an observational study 2013 *Acta Neurol Scand* 128 2 e6-e10
212. Stephenson, J. J.; Kern, D. M.; Agarwal, S. S.; Zeidman, R.; Rajagopalan, K.; Kamat, S. A.; Foley, J. Impact of natalizumab on patient-reported outcomes in multiple sclerosis: a longitudinal study 2012 *Health Qual Life Outcomes* 10 155
213. Havla, J.; Tackenberg, B.; Hellwig, K.; Meinl, I.; Krumbholz, M.; Seitz, F.; Eienbroker, C.; Gold, R.; Hohlfeld, R.; Kleiter, I.; Kumpfel, T. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis 2013 *J Neurol* 260 5 1382-7
214. Rinaldi, F.; Seppi, D.; Calabrese, M.; Perini, P.; Gallo, P. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings 2012 *Mult Scler* 18 11 1640-3
215. Pereira, V. C.; Malfetano, F. R.; Meira, I. D.; Souza, L. F.; Liem, A. M.; Maiolino, A.; Alves-Leon, S. V. Clinical response to interferon beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: a Brazilian cohort 2012 *Arq Neuropsiquiatr* 70 10 774-9
216. Ontaneda, D.; Hara-Cleaver, C.; Rudick, R. A.; Cohen, J. A.; Bermel, R. A. Early tolerability and safety of fingolimod in clinical practice 2012 *J Neurol Sci* 323 1-2 167-72
217. Rinaldi, F.; Calabrese, M.; Seppi, D.; Puthenparampil, M.; Perini, P.; Gallo, P. Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis 2012 *Mult Scler* 18 12 1760-7
218. Iaffaldano, P.; Viterbo, R. G.; Paolicelli, D.; Lucchese, G.; Portaccio, E.; Goretti, B.; Drenzo, V.; D'Onghia, M.; Zoccolella, S.; Amato, M. P.; Trojano, M. Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study 2012 *PLoS One* 7 4 e35843
219. Saida, T.; Itoyama, Y.; Tashiro, K.; Kira, J.; Hao, Q. Intramuscular interferon beta-1a is effective in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a pre-treatment versus treatment comparison study of gadolinium-enhanced MRI brain lesions 2012 *Mult Scler* 18 12 1782-90
220. Fraile, A.; Tellez, N.; Neri, M. J.; Munoz, M. F.; Fernandez-Herranz, R. [Change of treatment in patients with multiple sclerosis and its consequences in clinical practice] 2012 *Rev Neurol* 54 7 415-9

221. Magraner, M.; Coret, F.; Casanova, B. The relationship between inflammatory activity and brain atrophy in natalizumab treated patients 2012 *Eur J Radiol* 81 11 3485-90
222. Grimaldi, L. M.; Prosperini, L.; Vitello, G.; Borriello, G.; Fubelli, F.; Pozzilli, C. MRI-based analysis of the natalizumab therapeutic window in multiple sclerosis 2012 *Mult Scler* 18 9 1337-9
223. Kallweit, U.; Jelcic, I.; Braun, N.; Fischer, H.; Zorner, B.; Schreiner, B.; Sokolov, A. A.; Martin, R.; Weller, M.; Linnebank, M. Sustained efficacy of natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis independent of disease activity and disability at baseline: real-life data from a Swiss cohort 2012 *Clin Neuropharmacol* 35 2 77-80
224. Fernandez, O.; Oreja-Guevara, C.; Arroyo, R.; Izquierdo, G.; Perez, J. L.; Montalban, X. Natalizumab treatment of multiple sclerosis in Spain: results of an extensive observational study 2012 *J Neurol* 259 9 1814-23
225. Rio, J.; Tintore, M.; Sastre-Garriga, J.; Nos, C.; Castillo, J.; Tur, C.; Comabella, M.; Montalban, X. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response 2012 *Eur J Neurol* 19 6 899-904
226. Cheriyan, J.; Kim, S.; Wolansky, L. J.; Cook, S. D.; Cadavid, D. Impact of inflammation on brain volume in multiple sclerosis 2012 *Arch Neurol* 69 1 82-8
227. Melin, A.; Outteryck, O.; Collongues, N.; Zephir, H.; Fleury, M. C.; Blanc, F.; Lacour, A.; Ongagna, J. C.; Berteloot, A. S.; Vermersch, P.; de Seze, J. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in a French cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2012 *J Neurol* 259 6 1215-21
228. Meca-Lallana, J. E.; Balseiro, J. J.; Lacruz, F.; Guijarro, C.; Sanchez, O.; Cano, A.; Costa-Frossard, L.; Hernandez-Clares, R.; Sanchez-de la Rosa, R. Spasticity improvement in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis switching from interferon-beta to glatiramer acetate: the Escala Study 2012 *J Neurol Sci* 315 1-2 123-8
229. Lanzillo, R.; Quarantelli, M.; Bonavita, S.; Ventrella, G.; Lus, G.; Vacca, G.; Prinster, A.; Orefice, G.; Tedeschi, G.; Brescia Morra, V. Natalizumab vs interferon beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a head-to-head retrospective study 2012 *Acta Neurol Scand* 126 5 306-14
230. Bresch, S.; Cohen, M.; Rocher, F.; Laffon, M.; Thomas, P.; Lebrun, C. [Hematological side effects of natalizumab: Correlation with clinical outcome] 2012 *Rev Neurol (Paris)* 168 2 116-20
231. Jongen, P. J.; Sindic, C.; Sanders, E.; Hawkins, S.; Linssen, W.; van Munster, E.; Frequin, S.; Borm, G. Adverse events of interferon beta-1a: a prospective multi-centre international ICH-GCP-based CRO-supported external validation study in daily practice 2011 *PLoS One* 6 10 e26568
232. Bastianello, S.; Giugni, E.; Amato, M. P.; Tola, M. R.; Trojano, M.; Galletti, S.; Luccichenti, G.; Quarantelli, M.; Picconi, O.; Patti, F. Changes in magnetic resonance imaging disease measures over 3 years in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving interferon beta-1a in the COGNITIVE Impairment in MULTIPLE Sclerosis (COGIMUS) study 2011 *BMC Neurol* 11 125
233. Khan, O.; Bao, F.; Shah, M.; Caon, C.; Tselis, A.; Bailey, R.; Silverman, B.; Zak, I. Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study 2012 *J Neurol Sci* 312 1-2 7-12
234. Fox, E. J.; Sullivan, H. C.; Gazda, S. K.; Mayer, L.; O'Donnell, L.; Melia, K.; Lake, S. L. A single-arm, open-label study of alemtuzumab in treatment-refractory patients with multiple sclerosis 2012 *Eur J Neurol* 19 2 307-11
235. Kappos, L.; Gold, R.; Miller, D. H.; MacManus, D. G.; Havrdova, E.; Limmroth, V.; Polman, C. H.; Schmierer, K.; Yousry, T. A.; Eraksoy, M.; Meluzinova, E.; Dufek, M.; Yang, M.; Dawson, K.; O'Neill, G. N. Effect of BG-12 on contrast-enhanced lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study 2012 *Mult Scler* 18 3 314-21
236. Kerbrat, A.; Le Page, E.; Leray, E.; Anani, T.; Coustans, M.; Desormeaux, C.; Guiziou, C.; Kassiotis, P.; Lallement, F.; Laplaud, D.; Diraison, P.; Rouhart, F.; Sartori, E.; Wardi, R.; Wiertlewski, S.; Edan, G. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients 2011 *J Neurol Sci* 308 1-2 98-102
237. Hellwig, K.; Haghikia, A.; Gold, R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment 2011 *Mult Scler* 17 8 958-63
238. Krysko, K. M.; O'Connor, P. W. The toronto observational study of natalizumab in multiple sclerosis 2011 *Can J Neurol Sci* 38 3 422-8

239. Patti, F.; Amato, M. P.; Trojano, M.; Bastianello, S.; Tola, M. R.; Picconi, O.; Cilia, S.; Cottone, S.; Centonze, D.; Gasperini, C. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGnitive Impairment in MULTiple Sclerosis) study 2011 *Mult Scler* 17 8 991-1001
240. Havla, J.; Gerdes, L. A.; Meinl, I.; Krumbholz, M.; Faber, H.; Weber, F.; Pellkofer, H. L.; Hohlfeld, R.; Kumpfel, T. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate 2011 *J Neurol* 258 9 1665-9
241. Horga, A.; Castillo, J.; Rio, J.; Tintore, M.; Auger, C.; Sastre-Garriga, J.; Edo, M. C.; Perez-Miralles, F.; Tur, C.; Nos, C.; Huerga, E.; Comabella, M.; Rovira, A.; Montalban, X. An observational study of the effectiveness and safety of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis 2011 *Rev Neurol* 52 6 321-30
242. Castillo-Trivino, T.; Mowry, E. M.; Gajofatto, A.; Chabas, D.; Crabtree-Hartman, E.; Cree, B. A.; Goodin, D. S.; Green, A. J.; Okuda, D. T.; Pelletier, D.; Zamvil, S. S.; Vittinghoff, E.; Waubant, E. Switching multiple sclerosis patients with breakthrough disease to second-line therapy 2011 *PLoS One* 6 2 e16664
243. Marrosu, M. G.; Lorefice, L.; Frau, J.; Coghe, G.; Fenu, G.; Piras, R.; Melis, M.; Cocco, E. The cohort of the multiple sclerosis center of Cagliari 2011 *Neurol Sci* 31 Suppl 3 309-12
244. Holmen, C.; Piehl, F.; Hillert, J.; Fogdell-Hahn, A.; Lundkvist, M.; Karlberg, E.; Nilsson, P.; Dahle, C.; Feltelius, N.; Svenningsson, A.; Lycke, J.; Olsson, T. A Swedish national post-marketing surveillance study of natalizumab treatment in multiple sclerosis 2011 *Mult Scler* 17 6 708-19
245. Maurer, M.; Dachsel, R.; Domke, S.; Ries, S.; Reifschneider, G.; Friedrich, A.; Knorn, P.; Landefeld, H.; Niemczyk, G.; Schicklmaier, P.; Wernsdorfer, C.; Windhagen, S.; Albrecht, H.; Schwab, S. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS 2011 *Eur J Neurol* 18 8 1036-45
246. Meuth, S. G.; Bittner, S.; Seiler, C.; Gobel, K.; Wiendl, H. Natalizumab restores evoked potential abnormalities in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2011 *Mult Scler* 17 2 198-203
247. Kaufman, M. D.; Lee, R.; Norton, H. J. Course of relapsing-remitting multiple sclerosis before, during and after natalizumab 2011 *Mult Scler* 17 4 490-4
248. Jongen, P. J.; Lehnick, D.; Sanders, E.; Seeldrayers, P.; Fredrikson, S.; Andersson, M.; Speck, J. Health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients during treatment with glatiramer acetate: a prospective, observational, international, multi-centre study 2010 *Health Qual Life Outcomes* 8 133
249. MacManus, D. G.; Miller, D. H.; Kappos, L.; Gold, R.; Havrdova, E.; Limmroth, V.; Polman, C. H.; Schmierer, K.; Yousry, T. A.; Eraksoy, M.; Meluzinova, E.; Dufek, M.; Yang, M.; O'Neill, G. N.; Dawson, K. BG-12 reduces evolution of new enhancing lesions to T1-hypointense lesions in patients with multiple sclerosis 2011 *J Neurol* 258 3 449-56
250. Melanson, M.; Grossberndt, A.; Klowak, M.; Leong, C.; Frost, E. E.; Prout, M.; Le Dorze, J. A.; Gramlich, C.; Doupe, M.; Wong, L.; Esfahani, F.; Gomori, A.; Namaka, M. Fatigue and cognition in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon beta 2010 *Int J Neurosci* 120 10 631-40
251. Miravalle, A.; Jensen, R.; Kinkel, R. P. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy 2011 *Arch Neurol* 68 2 186-91
252. Gupta, S.; Varadarajulu, R.; Ganjoo, R. K. Beta-interferons in multiple sclerosis: a single center experience in India 2010 *Ann Indian Acad Neurol* 13 2 132-5
253. Fernandez-Megia, M. J.; Casanova, B.; Magraner, M. J.; Font-Noguera, I.; Poveda-Andres, J. L. Assessment of the effectiveness and safety of natalizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis 2011 *Farm Hosp* 35 2 75-9
254. Rudick, R. A.; Lee, J. C.; Cutter, G. R.; Miller, D. M.; Bourdette, D.; Weinstock-Guttman, B.; Hyde, R.; Zhang, H.; You, X. Disability progression in a clinical trial of relapsing-remitting multiple sclerosis: eight-year follow-up 2010 *Arch Neurol* 67 11 1329-35
255. Belachew, S.; Phan-Ba, R.; Bartholome, E.; Delvaux, V.; Hansen, I.; Calay, P.; Hafsi, K. E.; Moonen, G.; Tshibanda, L.; Vokaer, M. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis 2011 *Eur J Neurol* 18 2 240-5

256. Devonshire, V.; Lapiere, Y.; Macdonell, R.; Ramo-Tello, C.; Patti, F.; Fontoura, P.; Suchet, L.; Hyde, R.; Balla, I.; Frohman, E. M.; Kieseier, B. C. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2011 *Eur J Neurol* 18 1 69-77
257. Sangalli, F.; Moiola, L.; Bucello, S.; Annovazzi, P.; Rizzo, A.; Radaelli, M.; Vitello, G.; Grimaldi, L. M.; Ghezzi, A.; Martinelli, V.; Comi, G. Efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a post-marketing observational study 2011 *Neurol Sci* 31 Suppl 3 299-302
258. Prosperini, L.; Borriello, G.; Fubelli, F.; Marinelli, F.; Pozzilli, C. Natalizumab treatment in multiple sclerosis: the experience of S. Andrea MS Centre in Rome 2011 *Neurol Sci* 31 Suppl 3 303-7
259. Zivadinov, R.; Hussein, S.; Stosic, M.; Durfee, J.; Cox, J. L.; Hashmi, K.; Abdelrahman, N.; Garg, N.; Dwyer, M. G.; Weinstock-Guttman, B. Glatiramer acetate recovers microscopic tissue damage in patients with multiple sclerosis. A case-control diffusion imaging study 2011 *Pathophysiology* 18 1 61-8
260. Pozzilli, C.; Prosperini, L.; Borriello, G. Treating multiple sclerosis with fingolimod or intramuscular interferon 2010 *Expert Opin Pharmacother* 11 11 1957-60
261. Vidovic, M.; Sinanovic, O.; Burina, A.; Hudic, J.; Sehanovic, A. Betaferon in the treatment of multiple sclerosis 2009 *Acta Clin Croat* 48 4 419-21
262. Bendfeldt, K.; Egger, H.; Nichols, T. E.; Loetscher, P.; Denier, N.; Kuster, P.; Traud, S.; Mueller-Lenke, N.; Naegelin, Y.; Gass, A.; Kappos, L.; Radue, E. W.; Borgwardt, S. J. Effect of immunomodulatory medication on regional gray matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis--a longitudinal MRI study 2010 *Brain Res* 1325 174-82
263. Ford, C.; Goodman, A. D.; Johnson, K.; Kachuck, N.; Lindsey, J. W.; Lisak, R.; Luzzio, C.; Myers, L.; Panitch, H.; Preiningerova, J.; Pruitt, A.; Rose, J.; Rus, H.; Wolinsky, J. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate 2010 *Mult Scler* 16 3 342-50
264. Putzki, N.; Yaldizli, O.; Buhler, R.; Schwegler, G.; Curtius, D.; Tettenborn, B. Natalizumab reduces clinical and MRI activity in multiple sclerosis patients with high disease activity: results from a multicenter study in Switzerland 2010 *Eur Neurol* 63 2 101-6
265. Steinberg, S. C.; Faris, R. J.; Chang, C. F.; Chan, A.; Tankersley, M. A. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study 2010 *Clin Drug Investig* 30 2 89-100
266. Uzawa, A.; Mori, M.; Hayakawa, S.; Masuda, S.; Kuwabara, S. Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis 2010 *Eur J Neurol* 17 5 672-6
267. Mendozzi, L.; Tronci, F.; Garegnani, M.; Pugnetti, L. Sleep disturbance and fatigue in mild relapsing remitting multiple sclerosis patients on chronic immunomodulant therapy: an actigraphic study 2010 *Mult Scler* 16 2 238-47
268. Patti, F.; Amato, M. P.; Bastianello, S.; Caniatti, L.; Di Monte, E.; Ferrazza, P.; Goretti, B.; Gallo, P.; Morra, V. B.; Lo Fermo, S.; Picconi, O.; Tola, M. R.; Trojano, M. Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2010 *Mult Scler* 16 1 68-77
269. Boggild, M.; Palace, J.; Barton, P.; Ben-Shlomo, Y.; Bregenzer, T.; Dobson, C.; Gray, R. Multiple sclerosis risk sharing scheme: two year results of clinical cohort study with historical comparator 2009 *Bmj* 339 b4677
270. Jesic, A.; Stefanovic, D.; Delibasic, N.; Semnic, M.; Sakallasz, L.; Dobrenov, D.; Zivanovic, Z.; Rabi-Zikic, T.; Zikic, M. Effects of relapsing-remitting multiple sclerosis treatment with interferon beta-1b results of a three-year follow-up study 2009 *Acta Clin Croat* 48 2 183-6
271. Oreja-Guevara, C.; Bermejo, P. E.; Miralles, A.; Gabaldon, L.; Aguilar, M. J.; Diez-Tejedor, E. [Glatiramer acetate in interferon beta non respondent relapsing-remitting multiple sclerosis] 2009 *Neurologia* 24 7 435-8
272. Jongen, P. J.; Sindic, C.; Carton, H.; Zwanikken, C.; Lemmens, W.; Borm, G. Improvement of health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients after 2 years of treatment with intramuscular interferon-beta-1a 2010 *J Neurol* 257 4 584-9
273. Putzki, N.; Yaldizli, O.; Maurer, M.; Cursiefen, S.; Kuckert, S.; Klawe, C.; Maschke, M.; Tettenborn, B.; Limmroth, V. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries 2010 *Eur J Neurol* 17 1 31-7

274. Tanaka, M.; Tanaka, K.; Komori, M. Interferon-beta(1b) treatment in neuromyelitis optica 2009 *Eur Neurol* 62 3 167-70
275. Putzki, N.; Fischer, J.; Gottwald, K.; Reifschneider, G.; Ries, S.; Siever, A.; Hoffmann, F.; Kafferlein, W.; Kausch, U.; Liedtke, M.; Kirchmeier, J.; Gmund, S.; Richter, A.; Schicklmaier, P.; Niemczyk, G.; Wernsdorfer, C.; Hartung, H. P. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis 2009 *Eur J Neurol* 16 6 713-20
276. Hernandez-Perez, M. A. [Safety and tolerability in the early phase of slow schedule versus fast schedule treatment with 44 micrograms of interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis (PARALEN study)] 2009 *Rev Neurol* 48 10 505-8
277. Gauthier, S. A.; Glanz, B. I.; Mandel, M.; Tsagkaropoulos, A.; Neema, M.; Stankiewicz, J.; Arora, A.; Duan, Y.; Liptak, Z.; Egorova, S.; Buckle, G. J.; Bakshi, R.; Guttmann, C. R.; Khoury, S. J.; Weiner, H. L. Incidence and factors associated with treatment failure in the CLIMB multiple sclerosis cohort study 2009 *J Neurol Sci* 284 1-2 116-9
278. Oturai, A. B.; Koch-Henriksen, N.; Petersen, T.; Jensen, P. E.; Sellebjerg, F.; Sorensen, P. S. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study 2009 *Eur J Neurol* 16 3 420-3
279. Putzki, N.; Kollia, K.; Woods, S.; Igwe, E.; Diener, H. C.; Limmroth, V. Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis 2009 *Eur J Neurol* 16 3 424-6
280. Shipova, E. G.; Spirin, N. N.; Kasatkin, D. S.; Shumakov, E. I.; Stepanov, I. O. State of the cervical section of the spinal cord in patients with relapsing multiple sclerosis during immunomodulatory treatment 2009 *Neurosci Behav Physiol* 39 1 47-51
281. Chiu, A. W.; Richert, N.; Ehrmantraut, M.; Ohayon, J.; Gupta, S.; Bomboi, G.; Gaindh, D.; Cantor, F. K.; Frank, J. A.; McFarland, H. F.; Bagnato, F. Heterogeneity in response to interferon beta in patients with multiple sclerosis: a 3-year monthly imaging study 2009 *Arch Neurol* 66 1 39-43
282. Gaindh, D.; Jeffries, N.; Ohayon, J.; Richert, N. D.; Pellicano, C.; Frank, J. A.; McFarland, H.; Bagnato, F. The effect of interferon beta-1b on size of short-lived enhancing lesions in patients with multiple sclerosis 2008 *Expert Opin Biol Ther* 8 12 1823-9
283. Gajofatto, A.; Bacchetti, P.; Grimes, B.; High, A.; Waubant, E. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis 2009 *Mult Scler* 15 1 50-8
284. Mancardi, G. L.; Amato, M. P.; D'Alessandro, R.; Drago, F.; Milanese, C.; Popoli, P.; Provinciali, L.; Rossi, P.; Savettieri, G.; Tedeschi, G.; Tola, M. R.; Vanacore, N.; Covezzoli, A.; De Rosa, M.; Piccinni, C.; Montanaro, N.; Periotto, L.; Addis, A.; Martini, N. Natalizumab: a country-based surveillance program 2008 *Neurol Sci* 29 Suppl 2 S235-7
285. Carmona, O.; Casado, V.; Moral, E.; Alonso-Magdalena, L.; Martinez-Yelamos, A.; Martinez-Yelamos, S.; Martin-Ozaeta, G.; Arbizu, T. Interferon-beta1b in multiple sclerosis: effect on progression of disability and clinical markers of treatment response 2008 *Eur Neurol* 60 6 279-84
286. Ziemssen, T.; Hoffman, J.; Apfel, R.; Kern, S. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis 2008 *Health Qual Life Outcomes* 6 67
287. Hellwig, K.; Schimrigk, S.; Fischer, M.; Haghighia, A.; Muller, T.; Chan, A.; Gold, R. Allergic and nonallergic delayed infusion reactions during natalizumab therapy 2008 *Arch Neurol* 65 5 656-8
288. Haghighia, A.; Fischer, M.; Hellwig, K.; Linker, R.; Chan, A.; Hohlfeld, R.; Gold, R. [Open use of natalizumab. Neutralising antibodies and clinical data] 2008 *Nervenarzt* 79 6 716-9
289. Freedman, M. S.; Hughes, B.; Mikol, D. D.; Bennett, R.; Cuffel, B.; Divan, V.; LaVallee, N.; Al-Sabbagh, A. Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic comparison 2008 *Eur Neurol* 60 1 1-11
290. Carra, A.; Onaha, P.; Luetic, G.; Burgos, M.; Crespo, E.; Deri, N.; Halfon, M.; Jaacks, G.; Lopez, A.; Sinay, V.; Vrech, C. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina 2008 *Eur J Neurol* 15 4 386-93
291. Minagara, A.; Murray, T. J. Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF 2008 *Curr Med Res Opin* 24 4 1049-55
292. Hirst, C. L.; Pace, A.; Pickersgill, T. P.; Jones, R.; McLean, B. N.; Zajicek, J. P.; Scolding, N. J.; Robertson, N. P. Campath 1-H treatment in patients with aggressive relapsing remitting multiple sclerosis 2008 *J Neurol* 255 2 231-8

293. Miller, A.; Spada, V.; Beerkircher, D.; Kreitman, R. R. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis 2008 *Mult Scler* 14 4 494-9
294. Portaccio, E.; Zipoli, V.; Siracusa, G.; Sorbi, S.; Amato, M. P. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis 2008 *Eur Neurol* 59 3-4 131-5
295. Baum, K.; O'Leary, C.; Coret Ferrer, F.; Klimova, E.; Prochazkova, L.; Bugge, J. Comparison of injection site pain and injection site reactions in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a or 1b 2007 *Mult Scler* 13 9 1153-60
296. Debouverie, M.; Moreau, T.; Lebrun, C.; Heinzlef, O.; Brudon, F.; Mshid, J. A longitudinal observational study of a cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate 2007 *Eur J Neurol* 14 11 1266-74
297. Flechter, S.; Vardi, J.; Finkelstein, Y.; Pollak, L. Cognitive dysfunction evaluation in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b: an open-label prospective 1 year study 2007 *Isr Med Assoc J* 9 6 457-9
298. Twork, S.; Nippert, I.; Scherer, P.; Haas, J.; Pohlau, D.; Kugler, J. Immunomodulating drugs in multiple sclerosis: compliance, satisfaction and adverse effects evaluation in a German multiple sclerosis population 2007 *Curr Med Res Opin* 23 6 1209-15
299. Martinez-Rodriguez, J. E.; Cadavid, D.; Wolansky, L. J.; Pliner, L.; Cook, S. D. Cladribine in aggressive forms of multiple sclerosis 2007 *Eur J Neurol* 14 6 686-9
300. Rovaris, M.; Comi, G.; Rocca, M. A.; Valsasina, P.; Ladkani, D.; Pieri, E.; Weiss, S.; Shifroni, G.; Wolinsky, J. S.; Filippi, M. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial 2007 *Mult Scler* 13 4 502-8
301. Zivadinov, R.; Locatelli, L.; Cookfair, D.; Srinivasaraghavan, B.; Bertolotto, A.; Ukmar, M.; Bratina, A.; Maggiore, C.; Bosco, A.; Grop, A.; Catalan, M.; Zorzon, M. Interferon beta-1a slows progression of brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis predominantly by reducing gray matter atrophy 2007 *Mult Scler* 13 4 490-501
302. Schwid, S. R.; Goodman, A. D.; Weinstein, A.; McDermott, M. P.; Johnson, K. P. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial 2007 *J Neurol Sci* 255 1-2 57-63
303. Limmroth, V.; Malessa, R.; Zettl, U. K.; Koehler, J.; Japp, G.; Haller, P.; Elias, W.; Obhof, W.; Viehover, A.; Meier, U.; Brosig, A.; Hasford, J.; Putzki, N.; Kalski, G.; Wernsdorfer, C. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis 2007 *J Neurol* 254 1 67-77
304. Lily, O.; McFadden, E.; Hensor, E.; Johnson, M.; Ford, H. Disease-specific quality of life in multiple sclerosis: the effect of disease modifying treatment 2006 *Mult Scler* 12 6 808-13
305. Cocco, E.; Marchi, P.; Floris, G.; Mascia, M. G.; Deriu, M.; Sirca, A.; Mamusa, E.; Lai, M.; Mura, M.; Mallarini, G.; Marrosu, M. G. Effect of dose and frequency of interferon beta-1a administration on clinical and magnetic resonance imaging parameters in relapsing-remitting multiple sclerosis 2006 *Funct Neurol* 21 3 145-9
306. Coppola, G.; Lanzillo, R.; Florio, C.; Orefice, G.; Vivo, P.; Ascione, S.; Schiavone, V.; Pagano, A.; Vacca, G.; De Michele, G.; Morra, V. B. Long-term clinical experience with weekly interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis 2006 *Eur J Neurol* 13 9 1014-21
307. Ford, C. C.; Johnson, K. P.; Lisak, R. P.; Panitch, H. S.; Shifronis, G.; Wolinsky, J. S. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients 2006 *Mult Scler* 12 3 309-20
308. Gottesman, M. H.; Friedman-Urevich, S. Interferon beta-1b (betaseron/betaferon) is well tolerated at a dose of 500 microg: interferon dose escalation assessment of safety (IDEAS) 2006 *Mult Scler* 12 3 271-80
309. Caon, C.; Din, M.; Ching, W.; Tselis, A.; Lisak, R.; Khan, O. Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis 2006 *Eur J Neurol* 13 5 471-4
310. Zwibel, H. L. Glatiramer acetate in treatment-naive and prior interferon-beta-1b-treated multiple sclerosis patients 2006 *Acta Neurol Scand* 113 6 378-86
311. Lanzillo, R.; Prinster, A.; Scarano, V.; Liuzzi, R.; Coppola, G.; Florio, C.; Salvatore, E.; Schiavone, V.; Brunetti, A.; Muto, M.; Orefice, G.; Alfano, B.; Bonavita, V.; Brescia Morra, V. Neuropsychological assessment, quantitative MRI and ApoE gene polymorphisms in a series of MS patients treated with IFN beta-1b 2006 *J Neurol Sci* 245 1-2 141-5

312. Patti, F.; Pappalardo, A.; Florio, C.; Politi, G.; Fiorilla, T.; Reggio, E.; Reggio, A. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study 2006 *Acta Neurol Scand* 113 4 241-7
313. Bencsik, K.; Fuvesi, J.; Friczka-Nagy, Z.; Rajda, C.; Losonczy, E.; Torok, M.; Vecsei, L. Short communication: treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 96 patients with IFN-beta 1b: results of a 6-year follow-up 2006 *J Interferon Cytokine Res* 26 2 96-100
314. Pozzilli, C.; Prosperini, L.; Sbardella, E.; De Giglio, L.; Onesti, E.; Tomassini, V. Post-marketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience 2005 *Neurol Sci* 26 Suppl 4 S174-8
315. Gupta, S.; Solomon, J. M.; Tasciyan, T. A.; Cao, M. M.; Stone, R. D.; Ostuni, J. L.; Ohayon, J. M.; Muraro, P. A.; Frank, J. A.; Richert, N. D.; McFarland, H. F.; Bagnato, F. Interferon-beta-1b effects on re-enhancing lesions in patients with multiple sclerosis 2005 *Mult Scler* 11 6 658-68
316. Bagnato, F.; Gupta, S.; Richert, N. D.; Stone, R. D.; Ohayon, J. M.; Frank, J. A.; McFarland, H. F. Effects of interferon beta-1b on black holes in multiple sclerosis over a 6-year period with monthly evaluations 2005 *Arch Neurol* 62 11 1684-8
317. Vallittu, A. M.; Peltoniemi, J.; Elovaara, I.; Kuusisto, H.; Farkkila, M.; Multanen, J.; Eralinna, J. P. The efficacy of glatiramer acetate in beta-interferon-intolerant MS patients 2005 *Acta Neurol Scand* 112 4 234-7
318. Sindic, C. J.; Seeldrayers, P.; Vande Gaer, L.; De Smet, E.; Nagels, G.; De Deyn, P. P.; Medaer, R.; Guillaume, D.; D'Hooghe, M. B.; Deville, M. C.; Decoo, D.; Sadzot, B.; Van Landegem, W.; Strauven, T.; Pepin, J.; Merckx, H.; Caekebeke, J.; van der Tool, M. A. Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium 2005 *Acta Neurol Belg* 105 2 81-5
319. Kappos, L.; Clanet, M.; Sandberg-Wollheim, M.; Radue, E. W.; Hartung, H. P.; Hohlfeld, R.; Xu, J.; Bennett, D.; Sandrock, A.; Goelz, S. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study 2005 *Neurology* 65 1 40-7
320. Goebel, M. U.; Czolbe, F.; Becker, H.; Janssen, O. E.; Schedlowski, M.; Limmroth, V. Effects of interferon-beta 1a on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, leukocyte distribution and mood states in multiple sclerosis patients: results of a 1-year follow-up study 2005 *Eur Neurol* 53 4 182-7
321. Haas, J.; Firzlaff, M. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone) 2005 *Eur J Neurol* 12 6 425-31
322. Rio, J.; Tintore, M.; Nos, C.; Tellez, N.; Galan, I.; Montalban, X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre 2005 *J Neurol* 252 7 795-800
323. Hardmeier, M.; Wagenpfeil, S.; Freitag, P.; Fisher, E.; Rudick, R. A.; Kooijmans, M.; Clanet, M.; Radue, E. W.; Kappos, L. Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFNbeta-1a 2005 *Neurology* 64 2 236-40
324. Vollmer, T. L.; Phillips, J. T.; Goodman, A. D.; Agius, M. A.; Libonati, M. A.; Giacchino, J. L.; Grundy, J. S. An open-label safety and drug interaction study of natalizumab (Antegren) in combination with interferon-beta (Avonex) in patients with multiple sclerosis 2004 *Mult Scler* 10 5 511-20
325. Metz, L. M.; Patten, S. B.; Archibald, C. J.; Bakker, J. I.; Harris, C. J.; Patry, D. G.; Bell, R. B.; Yeung, M.; Murphy, W. F.; Stoian, C. A.; Billesberger, K.; Tillotson, L.; Peters, S.; McGowan, D. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue 2004 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 7 1045-7
326. Phillips, J. T.; Rice, G.; Frohman, E.; Vande Gaer, L.; Scott, T.; Haas, J.; Eggenberger, E.; Freedman, M. S.; Stuart, W.; Cunha, L.; Jacobs, L.; Oger, J.; Arnold, D.; Murray, T. J.; DiBiase, M.; Jethwa, V.; Goelz, S. A multicenter, open-label, phase II study of the immunogenicity and safety of a new prefilled syringe (liquid) formulation of Avonex in patients with multiple sclerosis 2004 *Clin Ther* 26 4 511-21
327. Liscic, R. M.; Brecelj, J. Visual evoked potentials in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a 2004 *Croat Med J* 45 3 323-7
328. Ruggieri, R. M.; Settipani, N.; Viviano, L.; Attanasio, M.; Giglia, L.; Almasio, P.; La Bella, V.; Piccoli, F. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis 2003 *Neurol Sci* 24 5 361-4
329. Onesti, E.; Bagnato, F.; Tomassini, V.; Volante, G.; Denaro, F.; Frontoni, M.; Millefiorini, E.; Pozzilli, C.; Fieschi, C. Interferon beta treatment of MS in the daily clinical setting: a 3-year post-marketing study 2003 *Neurol Sci* 24 5 340-5

330. Romero-Lopez, J.; Seijo-Martinez, M.; Del Campo, V.; Amigo-Jorin, M. C.; Arias, M.; Cortes-Laino, J. A.; Dapena-Bolano, D.; Lopez-Gonzalez, F. J.; Lorenzo-Gonzalez, J. R.; Marin-Sanchez, M.; Munoz-Garcia, D.; Ozaita-Arteche, G.; Prieto, J. M. [Experience in the treatment of multiple sclerosis with interferon beta in Galicia] 2003 *Rev Neurol* 37 11 1001-4
331. Carra, A.; Onaha, P.; Sinay, V.; Alvarez, F.; Luetic, G.; Bettinelli, R.; San Pedro, E.; Rodriguez, L. A retrospective, observational study comparing the four available immunomodulatory treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis 2003 *Eur J Neurol* 10 6 671-6
332. Milanese, C.; La Mantia, L.; Palumbo, R.; Martinelli, V.; Murialdo, A.; Zaffaroni, M.; Caputo, D.; Capra, R.; Bergamaschi, R. A post-marketing study on interferon beta 1b and 1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients 2003 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 12 1689-92
333. Zivadonov, R.; Zorzon, M.; Tommasi, M. A.; Nasuelli, D.; Bernardi, M.; Monti-Bragadin, L.; Cazzato, G. A longitudinal study of quality of life and side effects in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a 2003 *J Neurol Sci* 216 1 113-8
334. Trojano, M.; Liguori, M.; Paolicelli, D.; Zimatore, G. B.; De Robertis, F.; Avolio, C.; Giuliani, F.; Fuiani, A.; Livrea, P. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy 2003 *Mult Scler* 9 5 451-7
335. Zephir, H.; De Seze, J.; Stojkovic, T.; Delisse, B.; Ferriby, D.; Cabaret, M.; Vermersch, P. Multiple sclerosis and depression: influence of interferon beta therapy 2003 *Mult Scler* 9 3 284-8
336. Dubois, B. D.; Keenan, E.; Porter, B. E.; Kapoor, R.; Rudge, P.; Thompson, A. J.; Miller, D. H.; Giovannoni, G. Interferon beta in multiple sclerosis: experience in a British specialist multiple sclerosis centre 2003 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 7 946-9
337. Doggrell, S. A. Is natalizumab a breakthrough in the treatment of multiple sclerosis? 2003 *Expert Opin Pharmacother* 4 6 999-1001
338. Haupts, M.; Elias, G.; Hardt, C.; Langenbahn, H.; Obert, H.; Pohlau, D.; Sczesni, B.; von Wussow, P. [Quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Germany] 2003 *Nervenarzt* 74 2 144-50
339. Kargwell, H.; Yaqub, B. A.; Al-Deeb, S. M. Response to beta interferon 1b among Saudi patients with multiple sclerosis 2003 *Saudi Med J* 24 1 44-8
340. Fernandez, O.; Arbizu, T.; Izquierdo, G.; Martinez-Yelamos, A.; Gata, J. M.; Luque, G.; de Ramon, E. Clinical benefits of interferon beta-1a in relapsing-remitting MS: a phase IV study 2003 *Acta Neurol Scand* 107 1 7-11
341. Vermersch, P.; de Seze, J.; Delisse, B.; Lemaire, S.; Stojkovic, T. Quality of life in multiple sclerosis: influence of interferon-beta1 a (Avonex) treatment 2002 *Mult Scler* 8 5 377-81
342. Chofflon, M.; Ben-Amor, A. F. Long-term benefits of early and high doses of interferon beta-1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis 2002 *Clin Neurol Neurosurg* 104 3 244-8
343. Flechter, S.; Vardi, J.; Pollak, L.; Rabey, J. M. Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up 2002 *J Neurol Sci* 197 1-2 51-5
344. Vermersch, P.; de Seze, J.; Stojkovic, T.; Hautecoeur, P. Interferon beta1a (Avonex) treatment in multiple sclerosis: similarity of effect on progression of disability in patients with mild and moderate disability 2002 *J Neurol* 249 2 184-7
345. Flechter, S.; Kott, E.; Steiner-Birmanns, B.; Nisipeanu, P.; Korczyn, A. D. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternate-day administration 2002 *Clin Neuropharmacol* 25 1 11-5
346. Khan, O. A.; Tselis, A. C.; Kamholz, J. A.; Garbern, J. Y.; Lewis, R. A.; Lisak, R. P. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy 2001 *Mult Scler* 7 6 349-53
347. Barak, Y.; Achiron, A. Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis 2002 *Eur Neurol* 47 1 11-4
348. Oentrich, W.; Dose, T.; Friedmann, D.; Haupts, M.; Haller, P.; Hartung, H. P.; Walther, E. U.; Konig, N.; Schroder, G.; Sturzebecher, C. S. [Interferon beta-1b (Betaferon) therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings of a prospective, multi-center study of disease progression] 2001 *Nervenarzt* 72 4 286-92
349. Khan, O. A.; Tselis, A. C.; Kamholz, J. A.; Garbern, J. Y.; Lewis, R. A.; Lisak, R. P. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis 2001 *Eur J Neurol* 8 2 141-8

350. Leon, C.; Violante, A.; Arriada, N.; Santana, H. R.; Corona, T. [Interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. First report of a Mexican population] 2000 *Rev Neurol* 31 11 1019-22
351. Liu, C.; Blumhardt, L. D. Benefits of glatiramer acetate on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. An analysis by area under disability/time curves. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group 2000 *J Neurol Sci* 181 1-2 33-7
352. Arbizu, T.; Alvarez-Cermeno, J. C.; Decap, G.; Fernandez, O.; Uria, D. F.; Garcia Merino, A.; Izquierdo, G.; Montalban, X. Interferon beta-1b treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis under a standardized protocol in Spain 2000 *Acta Neurol Scand* 102 4 209-17
353. Gottberg, K.; Gardulf, A.; Fredrikson, S. Interferon-beta treatment for patients with multiple sclerosis: the patients' perceptions of the side-effects 2000 *Mult Scler* 6 5 349-54
354. Arnoldus, J. H.; Killestein, J.; Pfenning, L. E.; Jelles, B.; Uitdehaag, B. M.; Polman, C. H. Quality of life during the first 6 months of interferon-beta treatment in patients with MS 2000 *Mult Scler* 6 5 338-42
355. Rivera, V. M. [The treatment of multiple sclerosis with beta-interferon 1a] 2000 *Rev Neurol* 31 5 470-1
356. Milanese, C.; La Mantia, L.; Palumbo, R. Interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: a post-marketing study in Lombardia, Italy. Multiple Sclerosis Centers of Lombardia, Italy 1999 *Ital J Neurol Sci* 20 5 297-302
357. Tilbery, C. P.; Felipe, E.; Moreira, M. A.; Mendes, M. F.; Franca, A. S. [Interferon beta 1-a in multiple sclerosis: 1-year experience in 62 patients] 2000 *Arq Neuropsiquiatr* 58 2b 452-9
358. Lau, K. K.; Lee, P. O.; Chan, K. Y.; Chan, Y. W.; Chin, K. F. Interferon treatment for multiple sclerosis patients in Hong Kong 2000 *Hong Kong Med J* 6 2 221-3
359. Koch-Henriksen, N.; Sorensen, P. S. The Danish National Project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. The Danish Multiple Sclerosis Group 2000 *Mult Scler* 6 3 172-5
360. Kita, M.; Goodkin, D. E.; Bacchetti, P.; Waubant, E.; Nelson, S. J.; Majumdar, S. Magnetization transfer ratio in new MS lesions before and during therapy with IFNbeta-1a 2000 *Neurology* 54 9 1741-5
361. Richert, N. D.; Zierak, M. C.; Bash, C. N.; Lewis, B. K.; McFarland, H. F.; Frank, J. A. MRI and clinical activity in MS patients after terminating treatment with interferon beta-1b 2000 *Mult Scler* 6 2 86-90
362. Parkin, D.; Jacoby, A.; McNamee, P.; Miller, P.; Thomas, S.; Bates, D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life 2000 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68 2 144-9
363. Rovaris, M.; Capra, R.; Martinelli, V.; Gasperini, C.; Prandini, F.; Pozzilli, C.; Comi, G.; Filippi, M. Cumulative effect of a weekly low dose of interferon beta 1a on standard and triple dose contrast-enhanced MRI from multiple sclerosis patients 1999 *J Neurol Sci* 171 2 130-4
364. Rice, G. P.; Oger, J.; Duquette, P.; Francis, G. S.; Belanger, M.; Laplante, S.; Grenier, J. F. Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis 1999 *Can J Neurol Sci* 26 4 276-82
365. Gasperini, C.; Pozzilli, C.; Bastianello, S.; Giugni, E.; Horsfield, M. A.; Koudriavtseva, T.; Galgani, S.; Paolillo, A.; Haggiag, S.; Millefiorini, E.; Fieschi, C. Interferon-beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect on hypointense lesion volume on T1 weighted images 1999 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 5 579-84
366. Filippi, M.; Rovaris, M.; Capra, R.; Gasperini, C.; Prandini, F.; Martinelli, V.; Horsfield, M. A.; Bastianello, S.; Sormani, M. P.; Pozzilli, C.; Comi, G. Interferon beta treatment for multiple sclerosis has a graduated effect on MRI enhancing lesions according to their size and pathology 1999 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 3 386-9
367. Paolillo, A.; Bastianello, S.; Frontoni, M.; Gasperini, C.; Giugni, E.; Ciccarelli, O.; Luccichenti, G.; Cannoni, S.; Pozzilli, C. Magnetic resonance imaging outcome of new enhancing lesions in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta1a 1999 *J Neurol* 246 6 443-8
368. Waubant, E.; Sloan, R.; Andersson, P. B.; Goodkin, D. [Effect of weekly intramuscular interferon beta-1a on MRI lesions in patients with relapsing multiple sclerosis] 1999 *Rev Neurol (Paris)* 155 Suppl 2 S20-3
369. Khan, O. A.; Hebel, J. R. Incidence of exacerbations in the first 90 days of treatment with recombinant human interferon beta-1b in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 1998 *Ann Neurol* 44 1 138-9

370. Selby, M. J.; Ling, N.; Williams, J. M.; Dawson, A. Interferon beta 1-b in verbal memory functioning of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 1998 *Percept Mot Skills* 86 3 Pt 1 1099-106
371. Boyden, K. M. Copolymer-1 in the treatment of multiple sclerosis 1998 *J Neurosci Nurs* 30 2 135-9; quiz 40-1
372. Mancardi, G. L.; Sardanelli, F.; Parodi, R. C.; Melani, E.; Capello, E.; Inglese, M.; Ferrari, A.; Sormani, M. P.; Ottonello, C.; Levrero, F.; Uccelli, A.; Bruzzi, P. Effect of copolymer-1 on serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing remitting multiple sclerosis 1998 *Neurology* 50 4 1127-33
373. Johnson, K. P. Management of relapsing/remitting multiple sclerosis with copolymer 1 (Copaxone) 1996 *Mult Scler* 1 6 325-6
374. Neille, L. K.; Goodin, D. S.; Goodkin, D. E.; Hauser, S. L. Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial 1996 *Neurology* 46 2 552-4
375. Logan-Clubb, L.; Stacy, M. An open-labelled assessment of adverse effects associated with interferon 1-beta in the treatment of multiple sclerosis 1995 *J Neurosci Nurs* 27 6 344-7
376. Stone, L. A.; Frank, J. A.; Albert, P. S.; Bash, C.; Smith, M. E.; Maloni, H.; McFarland, H. F. The effect of interferon-beta on blood-brain barrier disruptions demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis 1995 *Ann Neurol* 37 5 611-9
377. Knobler, R. L.; Greenstein, J. I.; Johnson, K. P.; Lublin, F. D.; Panitch, H. S.; Conway, K.; Grant-Gorsen, S. V.; Muldoon, J.; Marcus, S. G.; Wallenberg, J. C.; et al., Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up 1993 *J Interferon Res* 13 5 333-40
378. Radue, E. W.; Sprenger, T.; Gaetano, L.; Mueller-Lenke, N.; Cavalier, S.; Thangavelu, K.; Panzara, M. A.; Donaldson, J. E.; Woodward, F. M.; Wuerfel, J.; Wolinsky, J. S.; Kappos, L. Teriflunomide slows BVL in relapsing MS 2017 *Neurology: Neuroimmunology and Neuroinflammation* 4 5
379. Saida, T.; Makioka, H.; Kira, J. I. Safety and efficacy response to interferon beta-1a therapy in Japanese patients with multiple sclerosis: Interim results of a postmarketing surveillance study 2016 *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 7 1 59-65
380. Bergvall, N.; Makin, C.; Lahoz, R.; Agashivala, N.; Pradhan, A.; Capkun, G.; Petrilla, A. A.; Karkare, S. U.; McGuinness, C. B.; Korn, J. R. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: A US claims database study 2014 *PLoS ONE* 9 2
381. Li, Z. X.; Lu, C. Z.; Zhang, X. H.; Cui, L. Y.; Xu, X. H.; Radue, E.; Chu, S. G.; Wang, L. R.; Beckmann, K.; Lampe, J.; Pohl, C.; Stemper, B.; Sandbrink, R. Interferon beta-1b is effective and has a favourable safety profile in Chinese patients with relapsing forms of multiple sclerosis 2014 *Neurology Asia* 19 2 179-89
382. Prosperini, L.; Mancinelli, C. R.; Pozzilli, C.; Grasso, M. G.; Clemenzi, A.; Collorone, S.; Pontecorvo, S.; Francia, A.; Villani, V.; Koudriavtseva, T.; Buttari, F.; Centonze, D.; Di Battista, G.; Frisullo, G.; Galgani, S.; Gasperini, C. From high- to low-frequency administered interferon-beta for multiple sclerosis: A multicenter study 2014 *European Neurology* 71 5-6 233-41
383. Corrections to Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. [Lancet Neurol (2014)] 2014 *The Lancet Neurology* 13 6 536
384. López-Ruiz, M.; Ruiz-Sandoval, J. L.; Barroso-Rodríguez, N. S.; Cantú-Brito, C. G.; Violante-Villanueva, J. A.; Molina-Pérez, A.; Revilla-Beltri, J. Open label, extension-of-PRO-3209 trial to assess efficacy and safety of Probioglat® (glatiramer acetate) in Mexican patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Interim report of the first 12 months of treatment (Study PRO-4109) 2014 *Revista Mexicana de Neurociencia* 15 6 307-14
385. Corrections to Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): An adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study [Lancet Neurol, 12 756-67 2013] 2013 *The Lancet Neurology* 12 9 846
386. Boiko, A. N.; Davydovskaya, M. V.; Demina, T. L.; Lashch, N. Yu; Ovcharov, V. V.; Popova, E. V.; Popova, N. F.; Romashkin, A. V.; Boiko, O. V.; Khachanova, N. V.; Sharanova, S. N.; Shchur, S. G.; Gusev, E. I. Efficacy and tolerance of glatiramer acid (Copaxone) on long-term use: 10 years of experience at the moscow city multiple sclerosis center 2013 *Neuroscience and Behavioral Physiology* 43 5 571-6
387. Takeuchi, C.; Ota, K.; Ono, Y.; Iwata, M. Interferon beta-1b may reverse axonal dysfunction in multiple sclerosis 2007 *Neuroradiology Journal* 20 5 531-40

388. Filippini, G.; Incurvaia, B. Is interferon effective and safe for relapsing-remitting multiple sclerosis? 2002 *Neuroepidemiology* 21 6 310
389. Trojano, M.; Zimarore, C.; Caputo, G.; Giuliani, F.; Paolicelli, D.; Avolio, C.; De Robertis, F.; Liguori, M.; Bellacosa, A.; Livrea, P. Post-marketing surveillance of interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis in southern Italy 2001 *Neurological Sciences* 22 2 214
390. Reitz, S. C.; Hof, S. M.; Fleischer, V.; Brodski, A.; Groger, A.; Gracien, R. M.; Droby, A.; Steinmetz, H.; Ziemann, U.; Zipp, F.; et al., Multi-parametric quantitative MRI of normal appearing white matter in multiple sclerosis, and the effect of disease activity on T2 2017 *Brain imaging and behavior* 11 3 744-53
391. Prosperini, L.; Annovazzi, P.; Capobianco, M.; Capra, R.; Buttari, F.; Gasperini, C.; Galgani, S.; Solaro, C.; Centonze, D.; Bertolotto, A.; Pozzilli, C.; Ghezzi, A. Natalizumab discontinuation in patients with multiple sclerosis: Profiling risk and benefits at therapeutic crossroads 2015 *Mult Scler* 21 13 1713-22
392. Koch-Henriksen, N.; Sorensen, P. S. The Danish National Project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis 2000 *Multiple sclerosis (houndsmill, basingstoke, england)* 6 3 172-5
393. Johnson, K. P.; Brooks, B. R.; Ford, C. C.; Goodman, A.; Guarnaccia, J.; Lisak, R. P.; Myers, L. W.; Panitch, H. S.; Pruitt, A.; Rose, J. W.; et al., Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years 2000 *Multiple sclerosis (houndsmill, basingstoke, england)* 6 4 255-66
394. Wolinsky, J. S.; Narayana, P. A.; Johnson, K. P.; Pruitt, A. A.; Kolson, D.; Gonzalez-Scarano, F.; Bird, S. J.; Pfohl, D.; Grossman, R.; Mannon, L.; et al., United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates 2001 *Multiple sclerosis (houndsmill, basingstoke, england)* 7 1 33-41

Idioma não romano (21)

395. Zhang, X.; Zhang, Q.; Shi, X.; Yin, R.; Zhang, Z.; Hou, X. [Th17-mediated relapsing-remitting multiple sclerosis is nonresponsive to interferon-beta1b] 2013 *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 29 7 751-3
396. Mezei, Z.; Bereczki, D.; Csiba, L.; Csepány, T. [Long-term application of the multiple sclerosis functional composite test in Debrecen, Hungary] 2006 *Ideggyógy Sz* 59 11-12 442-7
397. Makioka, H.; Nakaya, F.; Ling, Y.; Torii, S.; Saida, T.; Kira, J. I. Safety and effectiveness of interferon beta-1a intramuscular therapy: results of the postmarketing drug surveillance in Japan 2017 *Rinsho Shinkeigaku* 57 10 553-61
398. Etemadifar, M.; Soheilmader, S.; Shahkarami, S. M. A.; Kooshki, A. M. Comparison of the efficacy and side effects of IFN beta 1-a (Rebif) and a biosimilar product (recigen) in patients with multiple sclerosis 2012 *Journal of Isfahan Medical School* 29 162 1964-74
399. Etemadifar, M.; Maghzi, A. H.; Hoseinzadeh, A. Comparing side effects of CinnoVex with Avonex in relapsing remitting multiple sclerosis patients 2009 *Journal of Isfahan Medical School* 27 93
400. Siger-Zajdel, M.; Lewanska, M.; Zaleski, K.; Czlonkowska, A.; Kwiecinski, H.; Losy, J.; Podemski, R.; Stelmasiak, Z.; Selmaj, K. [Open trial of the effectiveness of interferon beta 1a (Avonex) in the treatment of multiple sclerosis in Poland: MRI results] 2003 *Neurol Neurochir Pol* 37 6 1185-97
401. Selmaj, K.; Czlonkowska, A.; Kwiecinski, H.; Losy, J.; Podemski, R.; Stelmasiak, Z. [Open trial of the effectiveness of interferon beta 1a (Avonex) in multiple sclerosis. Clinical assessment using motor coordination tests] 2003 *Neurol Neurochir Pol* 37 6 1163-83
402. Maciejowski, M. Anti-CD20 monoclonal antibody in multiple sclerosis therapy: The results of phase 3 clinical studies on relapsing and primary progressive multiple sclerosis 2015 *Aktualnosci Neurologiczne* 15 3 150-4
403. Boyko, A. N.; Bosenko, L. P.; Vasilovskiy, V. V.; Volkova, L. I.; Zakharova, M. N.; Kotov, S. V.; Lekomtseva, E. V.; Negrich, T. I.; Parshina, E. V.; Patrusheva, O. P.; Prokopenko, S. V.; Sazonov, D. V.; Timchenko, L. V.; Trinitatskiy, Y. V.; Khabirov, F. A.; Khavunka, M. Y.; Chichanovskaya, L. V.; Sherman, M. A.; Ivanov, R. A.; Lin'kova, Y. N.; Stukalina, E. Y.; Zinkina-Orikhan, A. V.; Obukhova, I. G. [Efficacy, tolerability and safety of the treatment with teberif: the results of a 2-year randomized clinical trial of treatment naive patients with relapsing multiple sclerosis, who have not received DMT, after switching from other interferon beta-1a] 2019 *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 119 2. Vyp. 2 73-85
404. Boyko, A. N.; Alifirova, V. M. [Efficacy, safety and tolerability of glatiramer acetate injections in dose 40 mg/ml in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis] 2017 *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 117 11 135-9

405. Boyko, A. N.; Bosenko, L. P.; Vasilovskiy, V. V.; Volkova, L. I.; Zakharova, M. N.; Kotov, S. V.; Lekomtseva, E. V.; Negrich, T. I.; Parshina, E. V.; Patrusheva, O. P.; Prokopenko, S. V.; Sazonov, D. V.; Timchenko, P. V.; Trinitatskiy, Y. V.; Khabirov, F. A.; Khavunka, M. Y.; Chichanovskaya, L. V.; Sherman, M. A.; Lin'kova, Y. N.; Zinkina-Orikhan, A. V.; Tursunova, K. B. [A comparative placebo-controlled clinical study on the efficacy and safety of interferon beta-1a for subcutaneous injections in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the first year of observations] 2017 Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 117 2. Vyp. 2 107-13
406. Boyko, A. N.; Lashch, N. Y.; Sharanova, S. N.; Zakharova, M. N.; Trifonova, O. V.; Simaniv, T. O.; Lysogorskaya, E. V.; Guryanova, O. E.; Kotov, S. V.; Iakushina, T. I.; Lizhdvoy, V. Y.; Belova, Y. A.; Khabirov, F. A.; Babicheva, N. N.; Khaibullin, T. I.; Granatov, E. V.; Averyanova, L. A.; Sazonov, D. V.; Odinak, M. M.; Trinitatskiy, Y. V.; Tsukurova, L. A.; Sergeeva, A. I.; Ivanov, R. A.; Shustova, M. S. [Comparative, placebo-controlled clinical study of efficacy and safety of glatiramer acetate 20 mg in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis: results of the first year of the study] 2016 Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 116 10. Vyp. 2 61-7
407. Boyko, A. N.; Evdoshenko, E. P.; Vorob'eva, O. V.; You, X.; Pukaite, V. [A prospective, open, non-randomized study on the safety and efficacy of natalizumab (tisabri) in the Russian population of patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis] 2015 Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 115 8. Vyp. 2 25-35
408. Bakhtiarova, K. Z.; Bragina, O. V.; Vlasov Ia, V.; Greshnova, I. V.; Evdoshenko, E. P.; Ivanishenkova, E. I.; Kairbekova, E. I.; Karnaukhova, E. N.; Korotkevich, N. A.; Leliukhina, A. V.; Protasov, I. S.; Rybina, E. V.; Sazhnev, A. I.; Skoromets, A. A.; Soldatova, O. A.; Trinitatskiy Iu, V.; Fedianin, A. S.; Chelnokova, S. N.; Shabanova, V. D.; Sharipova, R. R.; Shchegol'kova, E. A.; Iampol'skaia-Gosteva, I. A. [Experience of using genfaxon for treating patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis in the Russian Federation] 2014 Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 114 8 39-45
409. Popova, E. V.; Boiko, A. N.; Davydovskaia, M. V.; Demina, T. L.; Kukel, T. M.; Lashch, Nlu; Popova, N. F.; Khachanova, N. V.; Shchur, S. G.; Gusev, E. I. [The first experience of the use the Russian Beta-interferon-1b biosimilar (infibeta) in the daily practice of the Moscow Center of Multiple Sclerosis] 2013 Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 113 10 Pt 2 93-6
410. Kotov, S. V.; Fedorova, S. I.; Iakushina, T. I.; Lizhdvoi, Vlu [The experience of using fingolimod (gilenya) in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis] 2013 Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 113 2 Pt 2 74-8
411. Boiko, A. N.; Batysheva, T. T.; Bykova, O. V.; Davydovskaia, M. V.; Demina, T. L.; Lashch, Nlu; Nankina, I. A.; Ovcharov, V. V.; Popova, E. V.; Popova, N. F.; Boiko, O. V.; Khachanova, N. V.; Shchur, S. G.; Gusev, E. I. [The comparative study of efficacy and tolerability of intramuscular introduction of beta-interferon-1a in adults and adolescents with relapsing multiple sclerosis] 2012 Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 112 2 Pt 2 98-103
412. Popova, E. V.; Boiko, A. N.; Davydovskaia, M. F.; Demina, T. L.; Lashch, Nlu; Popova, N. F.; Khachanova, N. V.; Shchur, S. G.; Gusev, E. I. [The use of rebif in the Moscow Municipal Multiple Sclerosis Center] 2011 Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 111 2 Pt 2 68-71
413. Zavalishin, I. A.; Gusev, E. I.; Iakhno, N. N.; Skoromets, A. A.; Boiko, A. N.; Demina, T. L.; Burlutskii, A. P.; Bein, B. N.; Sholomov, I.; Peresedova, A. V.; Stoida, N. I.; Zakharova, M. N.; Adarcheva, L. S.; Niizbekova, A. S.; Askarova, LSh; Oleinikov, V. G.; Rebrova, Olu; Schmidt, T. E.; Davydovskaia, M. V.; Totolian, N. A.; Beskhmel'nitsina, I. A.; Bragina, O. V.; Ponomareva, G. L.; Durseneva, O. M.; Voronchikhina, S. A.; Volkova, L. I.; Turova, E. L.; Streknev, A. G. [Results of a multicenter study of Rebif-22 mcg administration in Russia] 2003 Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova Spec No 2 73-8
414. Zavalishin, I. A.; Gusev, E. I.; Iakhno, N. N.; Ronkin, M. A.; Schmidt, T. E.; Demina, T. L.; Kugoev, A. I.; Adarcheva, L. S.; Niizbekova, A. S.; Zakharova, M. N.; Peresedova, A. B.; Toropina, G. G.; Klishevskaya, L. A.; Maksimenko, I. M.; Krotenkova, M. V.; Konovalov, S. N.; Rebrova, Olu; Zhuchenko, T. D. [Results of open post-registration clinical trials of copaxone in patients with multiple sclerosis] 2002 Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova Suppl 59-64
415. Demina, T. L.; Davydovskaia, M. V.; Lashch, N. I.; Popova, N. F.; Khachanova, N. V.; Zhuchenko, T. D. Use of glatiramer acetate (Copaxone) in the treatment of patients with multiple sclerosis. Experience of the Moscow multiple sclerosis center 2003 Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova / Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikiatrov Spec No 2 91-7

Não obtidos na íntegra (2)	
416.	Sandberg-Wollheim, M.; Hommes, O. R.; Hughes, R. A.; Paty, D. W.; Abdul-Ahad, A. K. Recombinant human interferon beta in the treatment of relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis 1995 Mult Scler 1 Suppl 1 S48-50
417.	Li, D. K. B.; Paty, D. W.; Koopmans, R. A.; Zhao, G. The effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis as assessed by MRI 1996 Clinical Immunotherapeutics 5 47-54
Duplicado (Idioma) (1)	
418.	Limmroth, V. [PRISMS study. Interferon beta-1a therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis] 2001 Internist (Berl) 42 2 305-7

APÊNDICE III – CARACTERÍSTICAS BASAIS DA POPULAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Acrônimo	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
21Y-LTF ⁷⁷ 01031459	RRMS	IFNB250EOD	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	IFNB50EOD	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	PLA	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ACCLAIM ⁷⁸	RRMS	PLA	20 (18)	42,9 (11,2)	2,4 (1,2)	6,9 (6,7)	NR	NR
	RRMS	CTLA4-Ig	42 (30)	40,4 (9,9)	1,9 (1,3)	5,9 (7,3)	NR	NR
	RRMS	PIFN125Q4W	500 (352)	36,4 (9,9)	2,5 (1,2)	3,4 (4,4)	6,5 (6,1)	17%
ADVANCE ^{77, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85}	RRMS	PLA	500 (358)	36,3 (9,7)	2,5 (1,2)	3,5 (4,6)	6,3 (6,3)	17%
	RRMS	PIFN125Q2W	512 (361)	36,9 (10)	2,57 (1,3)	4 (5,1)	6,9 (6,6)	17%
	RRMS	PIFN125Q4W	354 (251)	38,1 (9,9)	2,4 (1,4)	NR	8,1 (6,1)	100%
ADVANCE ATTAIN ⁸⁶	RRMS	PIFN125Q2W	376 (271)	39 (9,7)	2,4 (1,3)	NR	8,5 (6,3)	100%
	RRMS	PLA	315 (211)	36,7 (7,8)	2,3 (1,2)	6 (0,33)‡	NR	NR
	RRMS	NAT300Q4W	627 (449)	35,6 (8,5)	2,3 (1,2)	5 (0,34)‡	NR	NR
AFFIRM ^{87, 88, 89, 90}	RRMS	PLA	13 (9)	33 (25,48)‡	1,5 (0,5,5)‡	5,5 (1,5,21,5)‡	NR	NR
	RRMS	NAT300Q4W	27 (17)	38 (19;50)‡	3 (0,4,5)‡	6,5 (1,5,23,5)‡	NR	NR
	RRMS	PLA	140 (95)	35,6 (7,9)	2,3 (1,2)	6 (0,31)‡	NR	NR
AFFIRM ⁹²	RRMS	NAT300Q4W	143 (99)	35,5 (8,1)	2,6 (1,2)	6 (0,27)‡	NR	NR
	RRMS (Japanese)	BG240BID/BG240BID	53 (41)	38,3 (8,2)	1,9 (1,4)	NR	NR	NR
	RRMS (Japanese)	PLA/BG240BID	53 (42)	36,1 (7,3)	1,8 (1,4)	NR	NR	NR
APEX ^{93, 94}	RRMS (Japanese)	BG240BID	56 (44)	38,4 (8,2)	1,9 (1,3)	NR	8,1 (5,9)	55%
	RRMS (Japanese)	PLA	58 (46)	36,4 (7,2)	1,8 (1,3)	NR	7,1 (6,4)	53%
	RRMS (Japanese naive)	PLA/BG240BID	22 (18)	34,8 (7,8)	1,3 (1,1)	NR	NR	0%
APEX ⁹⁵	RRMS (Japanese naive)	BG240BID	23 (18)	38 (9,3)	1,5 (1,3)	NR	NR	0%
	RRMS (Japanese naive)	BG240BID	25 (20)	37,8 (9)	1,3 (1,1)	NR	NR	0%
	RRMS (Japanese naive)	PLA	27 (22)	35,6 (7,6)	1,4 (1)	NR	NR	0%
APEX ⁹⁶	RRMS (Eastern European)	BG240BID	41 (23)	37 (8,2)	2,6 (1,2)	NR	4,7 (2,4)	44%
	RRMS (Eastern European)	PLA	41 (27)	35 (6,6)	2,1 (1,2)	NR	5,2 (3,6)	39%
	RRMS (Japanese)	BG240BID	56 (44)	38,4 (8,2)	1,9 (1,3)	NR	6 (6)	45%
	RRMS (Japanese)	PLA	58 (45)	36,4 (7,2)	1,8 (1,3)	NR	7,5 (8,4)	47%

Acrônimo	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
APEX ⁹⁶	RRMS (East Asian)	BG240BID	70 (55)	37,5 (8,4)	1,9 (1,3)	NR	5,9 (5,6)	43%
	RRMS (East Asian)	PLA	72 (57)	36,6 (7,9)	1,8 (1,3)	NR	7 (7,7)	51%
ATAMS ⁹⁷	RRMS	ATA25Q2WF4W	63 (34)	37,5 (8,5)	2,8 (1,3)	NR	8,8 (7,1)	17%
	RRMS	PLA	63 (45)	37,7 (10,5)	2,5 (1,2)	NR	7,7 (7,6)	21%
	RRMS	ATA75Q2WF4W	64 (44)	38 (10,1)	2,62 (1,3)	NR	8,1 (7,3)	20%
	RRMS	ATA100Q2WF4W	65 (46)	37,5 (10,5)	2,5 (1,3)	NR	7 (6,8)	23%
BECOME ^{98, 99, 100}	RRMS or CIS	IFNB250EOD	36 (27)	36 (18;49)†	2 (0;5)†	NR	0,9 (0,1;24)†	NR
	RRMS or CIS	GA20QD	39 (25)	36 (22;55)†	2 (0;5,5)†	NR	1,2 (0,2;34)†	NR
	RRMS or CIS (Both lesions)	IFNB250EOD	14 (10)	36,6	NR	NR	NR	NR
BECOME ¹⁰¹	RRMS or CIS (Both lesions)	GA20QD	14 (11)	37,8	NR	NR	NR	NR
	RRMS or CIS (ΔMTR lesions)	IFNB250EOD	16 (11)	36,7	NR	NR	NR	NR
	RRMS or CIS (ΔMTR lesions)	GA20QD	16 (13)	37,2	NR	NR	NR	NR
	RRMS or CIS (Gd Lesions)	GA20QD	19 (14)	36,5	NR	NR	NR	NR
BEYOND ^{102, 103}	RRMS or CIS (Gd Lesions)	IFNB250EOD	25 (17)	34,1	NR	NR	NR	NR
	RRMS	GA20QD	448 (306)	35,2 (35, 27;43)†	2,3 (2, 1,5;3)†	5,1 (3, 1;7)†	NR	0%
	RRMS	IFNB250EOD	897 (627)	35,8 (35, 28;43)†	2,4 (2, 1,5;3)†	5,3 (3, 1;7)†	NR	0%
	RRMS	IFNB500EOD	899 (629)	35,9 (36, 28;43)†	2,3 (2, 1,5;3)†	5,4 (3, 1;8)†	NR	0%
BEYOND ¹⁰⁴	RRMS	GA20QD	393 (270)	35,5 (9,3)	2,3 (1,2)	5,2 (5,7)	NR	0%
	RRMS	IFNB500EOD	767 542	35,9 (9,4)	2,3 (1,2)	5,4 (5,8)	NR	0%
	RRMS	IFNB250EOD	797 (548)	35,7 (9)	2,3 (1,2)	5,3 (5,8)	NR	0%
	RRMS	SIP1,25OD	42 (31)	35,4 (8,9)	2 (1)	NR	7,2 (6,6)	NR
BOLD ¹⁰⁵	RRMS	SIP0,5OD	43 (30)	36 (8,8)	2,2 (1,3)	NR	8,7 (7,3)	NR
	RRMS	SIP2OD	49 (34)	37,4 (8,9)	2,4 (1,2)	NR	7,2 (6,8)	NR
	RRMS	SIP10OD	50 (30)	36,4 (8,4)	2,3 (1)	NR	6 (6,1)	NR
	RRMS	SIP0,25OD	51 (42)	37,4 (8,4)	2,3 (1,1)	NR	7,7 (5,7)	NR
BOLD ¹⁰⁶	RRMS	PLA	62 (45)	35,4 (8,6)	2,3 (1,1)	NR	8 (6,6)	NR
	RRMS	SIP0,5OD	29 (18)	35,2 (9,1)	1,9 (1,4)	NR	NR	100%
	RRMS	SIP2OD	29 (18)	35,1 (9,2)	2,2 (1,3)	NR	NR	100%
	RRMS	SIP10OD	33 (21)	36,8 (9,1)	2 (1)	NR	NR	100%

Acronímico	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
BOLD ¹⁰⁶	RRMS	SIP1,25OD	43 (32)	34 (7,6)	2 (1,1)	NR	NR	100%
	RRMS	SIP0,25OD	50 (41)	37,2 (8,4)	2,2 (1,3)	NR	NR	100%
	RRMS	LAQ0,6QD	434 (282)	36,7 (29,6;44)†	2,5 (1,5;3,5)†	NR	4,9 (2,2;9,3)†	7%
BRAVO ¹⁰⁷	RRMS	IFNA30QW	447 (307)	38,5 (30,3;45,9)†	2,5 (1,5;3,5)†	NR	5,3 (2,4;10,3)†	9%
	RRMS	PLA	450 (321)	37,5 (30,3;45,4)†	2,5 (1,5;3,5)†	NR	4,7 (2;9,7)†	6%
	RRMS	ALE24QD	110 (71)	32,2 (9)	2 (0,7)	NR	1,2 (0,3;3,2)‡	0%
CAMMS223 ^{108, 109, 110}	RRMS	IFNA44TIW	111 (71)	32,8 (9)	1,9 (0,8)	NR	1,4 (0,2;6,3)‡	0%
	RRMS	ALE12QD	112 (72)	31,9 (8)	1,9 (0,7)	NR	1,3 (0,1;3,5)‡	0%
	RRMS	ALE12QD	107 (69)	32,2 (8)	1,9 (0,8)	NR	1,3 (0,1;3,5)‡	0%
CAMMS223 ¹¹¹	RRMS	IFNA44TIW	107 (70)	32,9 (8,9)	1,9 (0,8)	NR	1,4 (0,2;6,3)‡	0%
	RRMS	ALE24QD	108 (69)	32,3 (8,8)	2 (0,7)	NR	1,2 (0,3;3,2)‡	0%
	RRMS	ALE12QD	918 (599)	33,8 (8,2)	NR	NR	3,1 (2,4)	NR
CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II, CAMMS03409 ¹¹²	RRMS	IFNA44TIW	496 (323)	34,2 (8,8)	NR	NR	3 (2,5)	NR
	RRMS	IFNA44TIW	187 (122)	33,2 (8,5)	2 (0,8)	NR	2 (1,3)	0%
	RRMS	ALE12QD	376 (243)	33 (8)	2 (0,8)	NR	2,1 (1,4)	0%
CARE-MS II ^{109, 113, 114, 115, 116, 119}	RRMS	ALE24QD	170 (120)	35,1 (8,4)	2,7 (1,2)	NR	4,3 (2,8)	100%
	RRMS	IFNA44TIW	202 (131)	35,8 (8,8)	2,7 (1,2)	NR	4,7 (2,9)	100%
	RRMS	ALE12QD	426 (281)	34,8 (8,4)	2,7 (1,3)	NR	4,5 (2,7)	100%
CARE-MS II ¹²⁰	RRMS (HAD)	ALE12QD	103 (69)	32,7 (7,7)	2,6 (1,2)	NR	NR	100%
	RRMS (HAD)	IFNA44TIW	42 (27)	34,1 (8,7)	2,7 (1,2)	NR	NR	100%
	RRMS	PLA	437 (288)	38,7 (9,9)	2,9 (1,3)	8,9 (7,4)	NR	33%
CLARITY ^{121, 122, 123, 124, 125, 126, 127}	RRMS	CLA5,25	456 (312)	39,1 (9,9)	3 (1,4)	9,3 (7,6)	NR	32%
	RRMS	CLA3,5	433 (298)	37,9 (10,3)	2,8 (1,2)	7,9 (7,2)	NR	26%
	RRMS	CLA3,5	186 (124)	40,6 (10,5)	2,5 (0;6,5)‡	10,4 (7,1)	NR	100%
CLARITY ^{128, 129}	RRMS	CLA5,25 to CLA3,5	186 (125)	41,4 (10,1)	2,5 (0;6,5)‡	11,9 (7,9)	NR	100%
	RRMS	PLA to CLA3,5	244 (240)	41,6 (9,6)	3 (0;6,5)‡	10,8 (6,8)	NR	0%
	RRMS	CLA5,25 to PLA	92 (59)	40,8 (9,6)	2,5 (0;6,5)‡	12,3 (8)	NR	100%
	RRMS	CLA3,5 to PLA	98 (67)	40,7 (10,7)	2,5 (0;6,5)‡	10,1 (6,7)	NR	100%
	RMS (Gd Lesions)	CLA3,5	336 (NR)	38,7 (10)	2,9 (1,3)	8,7 (7,4)	NR	28%
CLARITY ¹³⁰	RMS (Gd Lesions)	PLA	338 (NR)	38,7 (10)&	2,9 (1,3)&	8,7 (7,4)&	NR	28%&
	RMS (Gd Lesions)	CLA5,25	351 (NR)	38,7 (10)&	2,9 (1,3)&	8,7 (7,4)&	NR	28%&

Acrônimo	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
CLARITY, CLARITY EXTENSION, ORACLE-MS ¹³¹	RRMS	PLA	641 (NR)	36,6 (9,8)	NR	8,9 (7,4)	NR	20%
	RRMS	CLA3,5	923 (NR)	36,5 (10,3)	NR	7,9 (6,9)	NR	20%
CMSSG ^{132, 133, 134}	RRMS	GA20QD	125 (88)	34,6 (6)	2,8 (1,2)	7,3 (4,9)	NR	NR
	RRMS	PLA	126 (96)	34,3 (6,5)	2,4 (1,3)	6,6 (5,1)	NR	NR
CMSSG ¹³⁵	RRMS	GA20QD	97 (NR)	34,7 (6)	2,8 (1,2)	7,3 (5)	NR	NR
	RRMS	PLA	97 (NR)	34,3 (6,6)	2,4 (1,3)	6,6 (5,2)	NR	NR
CMSSG ¹³⁶	RRMS	GA20QD	101 (72)	37,5 (5,8)	2,7 (1,6)	27,3 (6)	NR	NR
	RRMS	PLA	107 (82)	36,9 (6,6)	2,8 (1,8)	27,6 (6,5)	NR	NR
CONFIRM ^{137, 138, 139, 140}	RRMS	BG240TID	345 (250)	37,8 (9,4)	2,5 (1,2)	4,6 (5,2)	NR	29%
	RRMS	GA20QD	350 (247)	36,7 (9,1)	2,6 (1,2)	4,4 (4,7)	NR	29%
	RRMS	BG240BID	359 (245)	37,8 (9,4)	2,6 (1,2)	4,9 (5,1)	NR	28%
	RRMS	PLA	363 (251)	36,9 (9,2)	2,6 (1,2)	4,8 (5)	NR	31%
	RRMS	PLA	167 (116)	36,6 (9,1)	2,5 (1,1)	NR	NR	29%
CONFIRM ¹⁴¹	RRMS	BG240BID	169 (118)	38,5 (8,9)	2,5 (1,1)	NR	NR	28%
	RRMS	BG240TID	170 (121)	38,2 (9,7)	2,5 (1,2)	NR	NR	29%
	RRMS	GA20QD	175 (70)	36,8 (8,8)	2,5 (1,3)	NR	NR	29%
	RRMS	BG240TID	761 (555)	38,3 (9,1)	2,4 (1,2)	4,9 (5,3)	7,8 (6,5)	35%
CONFIRM, DEFINE ^{142, 143, 144}	RRMS	BG240BID	769 (538)	37,9 (9,2)	2,5 (1,3)	5,3 (5,3)	8,3 (6,8)	34%
	RRMS	PLA	771 (555)	37,7 (9,2)	2,5 (1,2)	5,3 (5,5)	8,1 (6,5)	37%
	RRMS	BG240BID	221 (155)	35,3 (9,4)	2,1 (1,1)	0,5 (0,5)	4,3 (5,8)	0%
CONFIRM, DEFINE ¹⁴⁶	RRMS	PLA	223 (156)	36,5 (9,4)	2,2 (1,1)	0,5 (0,5)	4,3 (5,3)	0%
	RRMS	BG240TID	234 (166)	36,6 (9,6)	2 (1)	0,5 (0,5)	3,8 (4,1)	0%
	RRMS (Black)	BG240BID	10 (7)	39 (8,7)	1,9 (1,6)	3,1 (3,8)	5,6 (6,4)	40%
CONFIRM, DEFINE ¹⁴⁷	RRMS (Black)	PLA	19 (14)	37,3 (10,2)	2,1 (1)	4,3 (7,4)	7,3 (8,2)	58%
	RRMS (Hispanic)	PLA	23 (14)	32,1 (8,2)	2,3 (1,4)	4 (4,6)	5,3 (4,9)	30%
	RRMS (Hispanic)	BG240BID	31 (21)	31,7 (10,3)	2 (1,1)	3,3 (5)	4,5 (4,8)	32%
	RRMS (Asian)	BG240BID	66 (48)	34 (9,1)	3,3 (1,1)	4 (3,3)	6,2 (4,9)	8%
	RRMS (Asian)	PLA	70 (38)	34,8 (9,8)	2,8 (1,1)	4,3 (4,1)	6 (4,6)	9%
CONFIRM, DEFINE ¹⁴⁷	RRMS	PLA	169 (121)	36,8 (9,2)	2,6 (1,3)	7 (5,6)	9,3 (6,7)	100%
	RRMS	BG240BID	172 (112)	38,8 (8,6)	2,4 (1,3)	7,4 (5,2)	10,1 (6,3)	100%
CONFIRM, DEFINE, FREEDOMS II, TEMSO ⁶¹	RRMS	TERI7QD to TERI14QD	1088 (786)	37,9 (NR)	2,7% (NR)	8,7 (NR)	NR	27%
	RRMS	FINQ0,5QD to PLA	1556 (1156)	38,6 (NR)	2,4% (NR)	9,2 (NR)	NR	51%
	RRMS	BG240BID to BG240TID to PLA	2301 (1654)	38 (NR)	NR	8,1 (NR)	NR	35%

Acrônimo	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
CONFIRM/DEFINE (ENDORSE) ¹⁴⁸	RRMS	BG240BID to BG240TID to BG240BID	144 (106)	35,5 (9,2)	2,1 (1,2)	0,5 (0,5)	4,6 (6,2)	NR
	RRMS	PLA to GLA20QD to BG240BID	85 (62)	36,7 (9,1)	2,2 (1)	0,5 (0,5)	4,6 (5,4)	NR
CONFIRM/DEFINE (ENDORSE) ¹⁴⁹	RRMS	GA20QD to BG240TID	118 (76)	39,5 (9,5)	2,7 (1,2)	6,3 (4,8)	9,2 (6,3)	5%
	RRMS	GA20QD to BG240BID	118 (86)	38,2 (8,5)	2,6 (1,2)	6,2 (5)	9 (5,8)	7%
	RRMS	PLA to BG240TID	248 (166)	40,5 (9,4)	2,5 (1,2)	7 (5,4)	9,5 (6,2)	5%
	RRMS	PLA to BG240BID	249 (178)	39,9 (8,8)	2,5 (1,1)	6,8 (5,3)	10,1 (6,7)	10%
	RRMS	BG240BID	501 (352)	39,7 (9,1)	2,5 (1,3)	6,9 (5)	10 (6,5)	3%
	RRMS	BG240TID	502 (354)	40 (9,1)	2,4 (1,1)	6,4 (4,9)	9,3 (6,1)	2%
CORAL ¹⁵⁰	RRMS	GA20QD	44 (31)	37,1 (7)	2 (1,2)	3,2 (3,7)	7,4 (6,2)	NR
	RRMS	GA40QD	46 (37)	37,4 (6,5)	2,1 (1)	3,8 (4,8)	6,7 (6,4)	NR
CORAL ¹⁵¹	RRMS	GA40QD	569 (407)	36,3 (9)	2,1 (1,1)	3,3 (4,8)	6,3 (6,5)	NR
	RRMS	GA20QD	586 (421)	36,3 (9)	2,2 (1,2)	3 (4)	6,5 (6,7)	NR
DC ¹⁵²	RMS	IFNA60QW	400 (272)	36,7 (7,9)	3,6 (1)	6,5 (5,3)	NR	NR
	RMS	IFNA30QW	402 (273)	36,9 (7,9)	3,6 (1)	6,6 (5,6)	NR	NR
DEFINE ^{138, 153, 154, 155}	RRMS	PLA	408 (306)	38,5 (9,1)	2,5 (1,2)	5,8 (5,8)	NR	42%
	RRMS	BG240BID	410 (296)	38,1 (9,1)	2,4 (1,3)	5,6 (5,4)	NR	40%
	RRMS	BG240TID	416 (306)	38,8 (8,8)	2,4 (1,2)	5,1 (5,3)	NR	40%
	RRMS	BG240TID	176 (136)	38,3 (9,3)	2,3 (1,2)	5,6 (5,5)	NR	39%
DEFINE ¹⁵⁶	RRMS	PLA	180 (141)	38,1 (9,6)	2,5 (1,3)	6 (5,8)	NR	43%
	RRMS	BG240BID	184 (140)	38,5 (8,6)	2,3 (1,2)	5 (5)	NR	40%
DMSG ¹⁵⁷	RRMS	IFNA22QW	143 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	IFNB250EOD	158 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
ECGA ^{158, 159}	RRMS	GA20QD	119 (NR)	34,1 (7,4)	2,3 (1,1)	7,9 (5,5)	NR	NR
	RRMS	PLA	120 (NR)	34,4 (7,5)	2,4 (1,2)	8,3 (5,5)	NR	NR
EPOC ¹⁶⁰	RRMS	iDMT	263 (208)	45,1 (9,9)	2,4 (1,3)	11,7 (8,4)	NR	NR
	RRMS	FING0,5QD	790 (601)	46 (9,8)	2,4 (1,3)	12,1 (8,4)	NR	NR
	RRMS	IFNB to FING	125 (94)	46,3 (10,2)	2,4 (1,4)	12,2 (8,6)	NR	100%
	RRMS	IFNASC to FING0,5QD	196 (137)	45 (10,4)	2,4 (1,4)	11,1 (7,9)	NR	100%
EPOC ¹⁶¹	RRMS	IFNAIM to FING0,5QD	205 (160)	46,6 (9,9)	2,5 (1,3)	12 (7,9)	NR	100%
	RRMS	GA to FING	262 (208)	46,3 (9,1)	2,5 (1,3)	13,1 (9)	NR	100%
	RRMS	Remaining on IFNB	39 (33)	47,5 (9)	2,5 (1,4)	12,3 (6,8)	NR	100%
	RRMS	Remaining on IFNAIM	48 (38)	45 (10,4)	2,4 (1,3)	11,5 (7,9)	NR	100%

Acrônimo	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
EPOC ¹⁶¹	RRMS	Remaining on IFNASC	58 (44)	45,9 (10,3)	2,3 (1,4)	11,4 (8)	NR	100%
	RRMS	Remaining on GA	74 (61)	44,4 (10)	2,4 (1,4)	12,2 (9,4)	NR	100%
EUROPEAN IFNB-1A DOSE-COMPARISON STUDY ¹⁶²	RMS	IFNA30QW	246 (170)	37,6 (7,7)	3,4 (1)	NR	NR	NR
	RMS	IFNA60QW	247 (168)	36,9 (7,9)	3,5 (1)	NR	NR	NR
EVIDENCE ¹⁶³	RRMS	IFNA30QW	338 (252)	37,4 (18;55)‡	2 (2,3)**	4,1 (6,7)**	NR	0%
	RRMS	IFNA44TIW	339 (254)	38,3 (18;55)‡	2 (2,3)**	4 (6,5)**	NR	0%
EVIDENCE ¹⁶⁴	RRMS	IFNA30QW	338 (252)	37,4 (18;55)‡	2 (NR)	4,1 (NR)	NR	0%
	RRMS	IFNA44TIW	339 (254)	38,3 (18;55)‡	2 (NR)	4 (NR)	NR	0%
EVIDENCE ¹⁶⁵	RRMS	IFNA30QW - continued study after transition	223 (NR)	NR	2,4 (2)	7,1 (4,5)	NR	100%
	RRMS	IFNA44TIW - stopped study at transition	27 (NR)	NR	2,5 (2,5)	5,5 (3,9)	NR	100%
EVIDENCE ¹⁶⁶	RRMS	IFNA44TIW - continued study after transition	272 (NR)	NR	2,2 (2)	6,7 (4,1)	NR	100%
	RRMS	IFNA30QW - stopped study at transition	83 (NR)	NR	2,1 (2)	5,9 (3,3)	NR	100%
EVIDENCE ¹⁶⁷	RRMS	IFNA30QW	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	IFNA44TIW	NR	NR	NR	NR	NR	NR
EVIDENCE ¹⁶⁸	RRMS (African americans)	IFNA44TIW	15 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS (African americans)	IFNA30QW	21 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
EVIDENCE ¹⁶⁹	RRMS (White americans)	IFNA30QW	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS (White americans)	IFNA44TIW	NR	NR	NR	NR	NR	NR
EVIDENCE ¹⁷⁰	RRMS	IFNA30QW	338 (252)	37,4 (18;55)‡	2 (NR)	4,1 (NR)	NR	0%
	RRMS	IFNA44TIW	339 (254)	38,3 (18;55)‡	2 (NR)	4 (NR)	NR	0%
Freedman 2012 ¹⁷¹	RRMS	IFNA30QW	274 (200)	37,7 (8,6)	NR	NR	NR	NR
	RRMS	IFNA44TIW	279 (215)	38,6 (8,8)	NR	NR	NR	NR
Freedman 2012 ¹⁷¹	RRMS	IFNA30QW	337 (251)	37,4 (18;55)‡	2,4 (1,2)	NR	6,5 (0,2;34,4)‡	NR
	RRMS	IFNA44TIW	339 (254)	38,3 (18;55)‡	2,4 (1,2)	NR	6,4 (0,3;37,4)‡	NR
Freedman 2012 ¹⁷¹	RMS	TER14QD to IFNA30QW	27 (18)	40,6 (7,7)	2,4 (1,6)	NR	NR	NR
	RMS	TER17Q to IFNA30QW	28 (18)	42,8 (6,6)	2,5 (1,4)	NR	NR	NR
Freedman 2012 ¹⁷¹	RMS	PLA to IFNA30QW	31 (22)	39,9 (8,7)	2,7 (1,3)	NR	NR	NR
	RMS	PLA to IFNA30QW	31 (22)	39,9 (8,7)	2,7 (1,3)	NR	NR	NR

Acronímico	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
Freedman 2015 ¹⁷²	RMS	TER14QD to GA20QD	29 (23)	40,3 (8,4)	2,3 (1,1)	8,2 (6,5)	NR	100%
	RMS	TER17QD to GA20QD	30 (22)	42,6 (7,6)	2,5 (1,3)	8,8 (5,8)	NR	100%
	RMS	PLA to GA20QD	37 (28)	41,9 (8,7)	2,6 (1,1)	7,5 (6,3)	NR	100%
FREEDOMS ^{88, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179}	RRMS	PLA	418 (298)	37,2 (8,6)	2,5 (1,3)	NR	8,1 (6,4)	40%
	RRMS	FING0,5QD	425 (296)	36,6 (8,8)	2,3 (1,3)	NR	8 (6,6)	43%
	RRMS	FING1,25QD	429 (295)	37,4 (8,9)	2,4 (1,4)	NR	8,4 (6,9)	40%
FREEDOMS (LONGTERMS) ¹⁸⁰	RRMS	PLA to FING1,25QD	145 (107)	36,6 (9,2)	2,4 (1,2)	NR	8,4 (7,1)	37%
	RRMS	PLA to FING0,5QD	155 (106)	38,1 (8,3)	2,4 (1,3)	NR	7,8 (5,9)	39%
	RRMS	FING0,5QD	331 (234)	36,5 (8,6)	2,3 (1,3)	NR	8 (6,6)	41%
FREEDOMS II ^{58, 174, 175, 176, 181}	RRMS	PLA	355 (288)	40,1 (8,4)	2,4 (1,3)	NR	10,6 (7,9)	73%
	RRMS	FING0,5QD	358 (275)	40,6 (8,4)	2,4 (1,3)	NR	10,4 (8)	74%
	RRMS	FING1,25QD	370 (281)	40,9 (8,9)	2,5 (1,3)	NR	10,8 (8,2)	78%
FREEDOMS, FREEDOMS II ¹⁸²	RRMS	FING0,5QD	249 (190)	39,3 (8,8)	2,5 (1,3)	6,3 (5,6)	10 (7,5)	NR
	RRMS	PLA	257 (184)	39,2 (8,4)	2,7 (1,4)	6,2 (5,5)	10,2 (7,2)	NR
	RRMS (discontinued treatment)	FING0,5QD	196 (NR)	NR	2,4 (1,3)	NR	8,6 (6,3)	NR
FREEDOMS, FREEDOMS II ¹⁸⁴	RRMS (discontinued treatment)	PLA	238 (NR)	NR	2,6 (1,3)	NR	9,6 (6,9)	NR
	RRMS (discontinued treatment)	FING1,25QD	276 (NR)	NR	2,5 (1,4)	NR	10 (7,6)	NR
FREEDOMS, FREEDOMS II ¹⁸⁵	RRMS	PLA	773 (511)	38,5 (8,6)	2,5 (1,3)	NR	9,2 (7,1)	NR
	RRMS	FING0,5QD	783 (500)	38,4 (8,9)	2,3 (1,3)	NR	9,2 (7,4)	NR
	RRMS	FING1,25QD	799 (508)	39 (9,1)	2,5 (1,3)	NR	9,5 (7,5)	NR
FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS ^{186, 187}	RRMS (≤ 30 years)	PLA/FING0,5QD	147 (101)	25,9 (3,1)	1,8 (1,1)	NR	4,3 (3,5)	0%
	RRMS (≤ 30 years)	FING0,5QD	163 (115)	25,8 (3,3)	2 (1,2)	NR	4,5 (3,5)	100%
	RRMS	PLA/FING0,5QD	773 (586)	38,6 (8,6)	2,5 (1,3)	NR	9,3 (7,2)	0%
FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS ^{186, 187}	RRMS	FING0,5QD	783 (571)	38,4 (8,8)	2,3 (1,3)	NR	9,1 (7,4)	100%
	RRMS	FING0,5QD	1214 (853)	37,8 (8,9)	2,3 (1,3)	NR	8,5 (7)	56%
	RRMS (Hispanic)	PLA	27 (20)	37,2 (7,3)	2,3 (1,6)	NR	8,8 (6,9)	78%
FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS ^{186, 187}	RRMS	IFNA30QW	435 (295)	36 (8,3)	2,2 (1,3)	NR	7,4 (6,3)	56%
	RRMS (Hispanic)	IFNA30QW	65 (44)	33,4 (8,1)	2,2 (1,3)	NR	7,3 (5,8)	54%
	RRMS	PLA	773 (586)	38,6 (8,6)	2,5 (1,3)	NR	9,3 (7,2)	55%
FREEDOMS, TRANSFORMS ¹⁸⁸	RRMS (Hispanic)	FING0,5QD	89 (70)	37,6 (9,1)	2,2 (1,2)	NR	9,3 (7,5)	62%
	RRMS (Time SFS < 3)	IFNA30QW	104 (68)	33,5 (8,8)	1,9 (1,1)	0,9 (0,7)	NR	NR
	RRMS (Time SFS < 3)	FING0,5QD	113 (72)	32,1 (9)	1,8 (1,2)	10 (0,7)	NR	NR

Acronímio	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
FREEDOMS, TRANSFORMS ¹⁸⁸	RRMS (Time SFS < 3)	FING0,5QD	132 (86)	33,2 (9,6)	1,8 (1,1)	0,9 (0,7)	NR	NR
	RRMS (Time SFS < 3)	IFNA30QW	140 (90)	33,5 (8,2)	1,8 (1,1)	0,9 (0,7)	NR	NR
	RRMS (Time SFS ≥ 3)	IFNA30QW	291 (202)	37,1 (8,1)	2,4 (1,3)	6,8 (5,7)	NR	NR
	RRMS (Time SFS ≥ 3)	FING0,5QD	297 (195)	38,3 (8)	2,4 (1,4)	6,6 (5)	NR	NR
	RRMS (Time SFS ≥ 3)	FING0,5QD	312 (224)	38,2 (8,1)	2,5 (1,3)	6,2 (5,3)	NR	NR
	RRMS (Time SFS ≥ 3)	IFNA30QW	314 (230)	38,5 (8,2)	2,7 (1,3)	6,6 (5,2)	NR	NR
FTY720 ¹⁸⁹	RRMS or SPMS (Japanese)	FING1,25QD	57 (39)	36 (9,3)	1,8 (1,7)	NR	7,1 (5,3)	NR
	RRMS or SPMS (Japanese)	PLA	57 (39)	35 (8,9)	2,1 (1,7)	NR	8,2 (7,3)	NR
	RRMS or SPMS (Japanese)	FING0,5QD	57 (40)	35 (9)	2,3 (1,9)	NR	8,2 (6,8)	NR
FTY720 ¹⁹²	RRMS	PLA to FING0,5QD or FING1,25QD	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	FING0,5QD	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	FING1,25QD	NR	NR	NR	NR	NR	NR
FTY720 ^{190, 191}	RMS	PLA to FING0,5QD	23 (14)	35,5 (8,4)	2,4 (1,6)	NR	8,4 (7,2)	65%
	RMS	PLA to FING0,5QD	27 (19)	34,2 (9,1)	1,9 (1,6)	NR	8,4 (8,1)	41%
	RMS	FING1,25QD	46 (31)	35,7 (8,8)	1,9 (1,7)	NR	7,6 (5,5)	54%
	RMS	FING0,5QD	47 (33)	34,9 (9)	2,4 (1,9)	NR	8,2 (6,6)	66%
FTY720 ¹⁹²	RRMS	PLA	461 (313)	38,1 (9,2)	2,7 (1,2)	NR	7,6 (6,4)	14%
	RRMS	GA40TIW	943 (641)	37,4 (9,4)	2,8 (1,2)	NR	7,7 (6,7)	14%
GALA ¹⁹⁴	RRMS	PLA	450 (305)	38 (9,3)	2,8 (1,2)	3,8 (4,7)	7,6 (6,4)	NR
	RRMS	GA40TIW	907 (615)	37,3 (9,4)	2,8 (1,2)	3,7 (5)	7,7 (6,8)	NR
GALA ¹⁹⁵	RRMS	PLA	432 (297)	38,3 (9,2)	2,8 (1,2)	3,9 (4,7)	7,7 (6,4)	NR
	RRMS	GA40TIW	860 (581)	37,4 (9,4)	2,8 (1,2)	3,7 (5)	7,7 (6,8)	NR
GALA ^{196, 197}	RRMS	PLA	461 (313)	38,1 (9,2)	2,7 (1,2)	NR	7,6 (6,4)	NR
	RRMS	GA40TIW	943 (641)	37,4 (9,4)	2,8 (1,2)	NR	7,7 (6,7)	NR
GIMN ¹⁹⁸	RMS	FING0,5QD	230 (162)	35,4 (2,3)	3,1 (0,2)	6 (0,4)	NR	100%
	RMS	GA20QD to IFNA44TIW	68 (50)	36,4 (4,4)	3,4 (0,4)	7 (0,1)	NR	100%
GLACIER ¹⁹⁹	RRMS	GA20QD	101 (83)	50,4 (9,3)	2,4 (1,4)	12,1 (10)	16,2 (11)	NR
	RRMS	GA40TIW	108 (89)	50,9 (11)	2,5 (1,4)	10,8 (8,6)	15,7 (11,1)	NR
GLANCE ²⁰⁰	RRMS	NAT300Q4W to GA20QD	55 (NR)	40,2 (9,1)	2,6 (1,2)	5 (1,24)‡	8 (1,41)‡	100%
	RRMS	PLA to GA20QD	55 (NR)	42,5 (6,9)	2,7 (1,1)	5 (1,26)‡	8 (3,28)‡	0%

Acrônimo	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
IFNB MS ^{201, 202, 203, 204}	RRMS	PLA	123 (88)	36 (0,6)	2,8 (0,1)	3,9 (0,3)	NR	NR
	RRMS	IFNB250EOD	124 (86)	35,2 (0,6)	3 (0,1)	4,7 (0,4)	NR	NR
	RRMS	IFNB50EOD	125 (85)	35,3 (0,7)	2,9 (0,1)	4,7 (0,4)	NR	NR
	RRMS	IFNB50EOD	68 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
IFNB MS ²⁰⁵	RRMS	PLA	74 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	IFNB250EOD	76 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	IFNA44TW	120 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
IMPROVE ^{206, 207}	RRMS	PLA	60 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	IFNA30QW	92 (57)	34,9 (7,9)	2 (0,7)	6,7 (5,4)	NR	NR
INCOMIN ^{208, 209}	RRMS	IFNB250EOD	96 (66)	38,8 (7,1)	2 (0,7)	5,9 (4,2)	NR	NR
	RMS	OFA30Q12W	32 (24)	37,2 (10)	NR	6,1 (6)	NR	NR
MIRROR ²¹⁰	RMS	OFA3Q12W	34 (22)	38,1 (8,3)	NR	3,9 (6,2)	NR	NR
	RMS	OFA60Q12W	34 (22)	37,3 (9,7)	NR	3,6 (4,4)	NR	NR
	RMS	OFA60Q4W	64 (41)	36,2 (9,6)	NR	4,7 (5,6)	NR	NR
	RMS	PLA	67 (46)	37,7 (9,4)	NR	3,9 (5,3)	NR	NR
MOMENTUM ¹⁰⁶	RRMS	PLA	103 (67)	37,2 (8,5)	2,7 (1,3)	2,9 (0,29)†	NR	NR
	RRMS	AMI0,2	103 (73)	38 (9,6)	2,8 (1,3)	3,1 (0,21,4)†	NR	NR
	RRMS	AMI0,4	104 (72)	37,6 (8,7)	2,6 (1,3)	3,2 (0,26,9)†	NR	NR
	RRMS	AMI0,1	105 (69)	37,2 (9,4)	2,9 (1,3)	2,1 (0,33,3)†	NR	NR
MOMENTUM ²¹¹	RRMS	AMI0,4	121 (82)	37,5 (8,5)	2,5 (1,3)	3,2 (0,27,3)†	NR	NR
	RRMS	AMI0,1	123 (83)	37 (9,3)	2,8 (1,3)	2,1 (0,33,3)†	NR	NR
	RRMS	AMI0,2	123 (87)	38,1 (9,6)	2,7 (1,3)	2,4 (0,29)†	NR	NR
	RMS	PLA	143 (103)	36,9 (0,6)	2,3 (0,1)	6,4 (0,5)	NR	0%
MSCRG ^{212, 213, 214, 215}	RMS	IFNA30QW	158 (118)	36,7 (0,6)	2,4 (0,1)	6,6 (0,5)	NR	0%
	RMS	IFNA30QW	83 (NR)	36,1 (6,4)	2,3 (0,8)	6,7 (5,7)	NR	NR
MSCRG ²¹⁶	RMS	PLA	83 (NR)	36,2 (6,8)	2,4 (0,9)	6,4 (5,1)	NR	NR
	RMS	PLA	80 (59)	36,7 (6,7)	2,2 (0,8)	6,5 (5,7)	NR	0%
MSCRG ²¹⁷	RMS	IFNA30QW	80 (66)	36 (7,1)	2,4 (0,9)	5,5 (4,7)	NR	0%
	RMS (SIP ≥ 10)	IFNA30QW	30 (26)	37 (6,2)	2,5 (0,7)	7,1 (5,3)	NR	0%
MSCRG ²¹⁸	RMS (SIP ≥ 10)	PLA	34 (24)	36 (6,1)	2,5 (0,9)	5,9 (4)	NR	0%
	RRMS	IFNA30QW	56 (45)	36,4 (6,8)	2,1 (0,8)	6,6 (5,9)	NR	100%
MSCRG, ASSURANCE ²¹⁹	RRMS	PLA	66 (50)	35,3 (7,1)	2,4 (0,9)	5,7 (4,6)	NR	100%
MSCRG, CHAMPS, DC, LTSE, LI ²²⁰	RMS (Women)	IFNA30QW	1027 (1027)	36,4 (8,3)	2,6 (1,3)	5,9 (5,7)	NR	NR
	RMS (Men)	IFNA30QW	379 (0)	36,2 (8,2)	2,8 (1,2)	5,7 (5,5)	NR	NR

Acronímio	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
MSCRG/LTSE ²²¹	RMS	PLA	103 (74)	40,8 (20;57)‡	NR	10,6 (6,4)	NR	NR
	RMS	IFNA30QW	115 (88)	40,4 (26;58)‡	NR	10,6 (5,6)	NR	100%
	RMS	IFNA30QW	140 (103)	39,7 (18;58)‡	NR	9 (6,8)	NR	100%
	RMS	IFNA30QW	24 (15)	36,5 (20;50)‡	NR	7,8 (6,2)	NR	0%
Rudick 2000 ²²²	RMS	IFNA30QW	68 (NR)	36,5 (7,2)	2,3 (0,8)	6,6 (5,8)	NR	NR
	RMS	PLA	72 (NR)	36,4 (7,1)	2,4 (1)	6,2 (5,5)	NR	NR
Ge 2000 ²²³	RRMS	PLA	13 (NR)	34,4 (6,3)	2,4 (0,8)	4,2 (3)	NR	NR
	RRMS	GA20QD	14 (NR)	37,1 (6,1)	3 (1)	5,2 (3,7)	NR	NR
Rovaris 2001 ²²⁴	RRMS	GA20QD	113 (87)	34,4 (7,4)	2,3 (1,1)	8 (5,6)	NR	NR
	RRMS	PLA	114 (83)	34 (7,6)	2,4 (1,2)	8,3 (5,6)	NR	NR
Panitch 2002 ¹⁶³	RRMS	IFNA30QW	338 (252)	37,4 (18;55)‡	2 (2,3)**	4,1 (6,7)¶**	NR	NR
	RRMS	IFNA44TIW	339 (254)	38,3 (18;55)‡	2 (2,3)**	4 (6,5)¶**	NR	NR
Barbero 2004 ²²⁵	RRMS (NEDA)	IFNA30QW	13 (10)	34,1 (6,8)	2,4 (1)	10,5 (3,4)	NR	100%
	RRMS (NEDA)	IFNB250EOD	14 (11)	32,9 (6,9)	2,5 (1)	10,1 (3,3)	NR	100%
Wroe 2005 ²²⁶	RRMS	PLA	33 (24)	38 (19;51)‡	NR	NR	NR	NR
	RRMS	IFNB250EOD	65 (48)	35 (19;56)‡	NR	NR	NR	NR
Saita 2005 ²²⁷	RRMS (Japanese)	IFNB50EOD	93 (64)	36,3 (11,4)	NR	8 (6,6)	NR	NR
	RRMS (Japanese)	IFNB250EOD	95 (69)	35,5 (10,9)	NR	6,3 (5,3)	NR	NR
Etemadifar 2006 ²²⁸	RRMS	IFNB250EOD	30 (21)	29,9 (1,4)	1,9 (0,7)	3,7 (2,3)	NR	NR
	RRMS	IFNA44TIW	30 (23)	27,4 (1,2)	2,1 (1)	3 (2,2)	NR	NR
	RRMS	IFNA30QW	30 (24)	28,1 (1,2)	1,9 (1,1)	2,9 (2,3)	NR	NR
Cohen 2007 ²²⁹	RMS	GA20QD	44 (31)	37,1 (7)	2 (1,2)	3,2 (3,7)	7,4 (6,2)	NR
	RMS	GA40QD	46 (37)	37,4 (6,5)	2,1 (1)	3,8 (4,8)	6,7 (6,4)	NR
Hurwitz 2008 ²³⁰	RRMS	IFNB500EOD	33 (76)	37,8 (7,7)	2 (1,4)	NR	NR	NR
	RRMS	IFNB250EOD	38 (27)	37,9 (8,3)	2,8 (1,4)	NR	NR	NR
Mazdeh 2010 ²³¹	RRMS or CIS	IFNA30QW	30 (NR)	31,1 (8,6)	4,3 (1,6)	NR	NR	NR
	RRMS or CIS	IFNA44TIW	30 (NR)	31,1 (8,6)&	5,4 (1,8)	NR	NR	NR
	RRMS or CIS	IFNB250EOD	30 (NR)	31,1 (8,6)&	4,7 (1,6)	NR	NR	NR
Kappos 2011 ²³²	RRMS	IFNA44TIW	54 (32)	38,1 (9,3)	3,1 (1,5)	3,3 (0,1;20,2)‡	5,3 (0,8;35,2)‡	31%
	RRMS	PLA	54 (36)	38 (8,8)	3,2 (1,4)	2,7 (0,1;19,2)‡	4,8 (0,6;26,2)‡	30%
	RRMS	OCRE600Q6M	55 (35)	35,6 (8,5)	3,5 (1,5)	3,6 (0,1;16,5)‡	6,5 (0,5;20,5)‡	53%
	RRMS	OCRE2000Q6M	55 (38)	38,5 (8,7)	3,4 (1,3)	4,4 (0,1;19,2)‡	7,7 (0,25;28)‡	51%
Calabrese 2012, ²³³ Rinaldi 2015 ²³⁴	RMS	IFNA44TIW	46 (32)	35,9 (9,1)	1,9 (1)	5,7 (4,9)	NR	NR
	RMS	IFNA30QW	47 (32)	34,8 (9,6)	1,9 (0,8)	5,3 (5,1)	NR	NR
	RMS	GA20QD	48 (35)	38,9 (10,2)	2,1 (1,1)	5,5 (6,1)	NR	NR
	RRMS	NT	50 (36)	39,6 (11,8)	1,3 (0,9)	6 (4,8)	NR	NR

Acronímio	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
Olsson 2014 ²³⁶	RRMS	PON10OD	108 (71)	36,9 (9,2)	2,4 (1,3)	NR	6,7 (6,6)	NR
	RRMS	PON20OD	114 (77)	35,5 (8,5)	2,2 (1,3)	NR	7,3 (6,3)	NR
	RRMS	PON40OD	119 (79)	36,5 (8,5)	2,2 (1,2)	NR	8 (7,1)	NR
	RRMS	PLA	121 (85)	36,6 (8,6)	2,2 (1,2)	NR	6,9 (5,7)	NR
Sorensen 2014 ²³⁵	RRMS	OFA1002W to PLA	11 (6)	36,6 (7)	3,1 (1,3)	4,1 (3,8)	6,8 (4,9)	NR
	RRMS	PLA to OFA1002W	4 (0)	44 (8,1)	2,5 (0,7)	0,4 (0,3)	8,7 (11,6)	NR
	RRMS	PLA to OFA1002W	4 (3)	37 (6,5)	3,1 (1,3)	3,5 (2,9)	8,6 (7,4)	NR
	RRMS	PLA to OFA1002W	4 (3)	27 (2,2)	2 (0,9)	1,2 (0,8)	2,3 (0,4)	NR
	RRMS	OFA1002W to PLA	7 (4)	33,7 (8,4)	2,6 (1,6)	5 (4,6)	11,5 (7,5)	NR
	RRMS	OFA1002W to PLA	8 (6)	38 (9)	2,4 (0,9)	2,5 (2,6)	8,1 (4,7)	NR
	RRMS	IFNA30QW	23 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	IFNA44TIW	23 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
Mokhber 2015 ²³⁷	RRMS	IFNB250EOD	23 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
	RMS	IFNA15QW2 to IFNA30QW	50 (38)	36,6 (8,1)	2,3 (1,6)	5,3 (6)	7,3 (7,3)	NR
Saída 2016 ²³⁸	RMS	IFNA30QW	50 (41)	34,8 (8,6)	1,9 (1,4)	3,7 (5,2)	6,5 (6,7)	NR
	RMS	GSK239512	65 (42)	36,4 (22,49)†	2,5 (1,4,5)†	4,7 (2,9)	7,7 (4,4)	NR
Schwartzbach 2017 ²³⁹	RMS	PLA	66 (41)	36,2 (19,50)†	2,5 (1,4,5)†	5,1 (3)	7,6 (4)	NR
	RMS	EVO25QD	50 (32)	42,4 (9,4)	3,3 (1,5)	NR	8,4 (0,2;26,4)†	NR
Montalban 2019 ²⁴⁰	RMS	EVO75QD	51 (35)	42,9 (10,1)	3,5 (1,4)	NR	11,4 (0,4;24,6)†	NR
	RRMS (Japanese)	EVO75BID	53 (36)	42,2 (11,5)	3,4 (1,6)	NR	10,1 (0,2;39,4)†	NR
	RRMS (Japanese)	PLA	53 (39)	41,6 (10,8)	3,2 (1,7)	NR	7,5 (0,1;39,4)†	NR
	RRMS	BG240BID	54 (39)	42,8 (11,7)	3 (1,7)	NR	7,3 (0,3;32,5)†	NR
	RRMS	TERI14QD	57 (45)	40,1 (9,1)	NR	8,5 (7,1)	NR	NR
O'Connor 2006 ²⁴¹	RMS	PLA	61 (41)	39,2 (8,7)	NR	8,6 (7,9)	NR	NR
	RMS	TERI7QD	61 (46)	40,1 (9,3)	NR	10,3 (8,1)	NR	NR
Confavreux 2012 ²⁴²	RMS	PLA to TERI14QD	26 (32)	40,3 (9,9)	2,4 (1,4)	NR	9,3 (8,2)	NR
	RMS	PLA to TERI7QD	29 (19)	39,2 (8,1)	2,7 (1,7)	NR	7,9 (7,4)	NR
	RMS	TERI14QD	40 (32)	40,3 (9,9)	2,3 (1,6)	NR	8,5 (7,4)	NR
	RMS	TERI7QD	52 (39)	40,1 (9,7)	2,8 (1,5)	NR	10,7 (8,7)	NR
OPERA I ^{243, 244}	RMS	OCRE600Q6M	410 (270)	37,1 (9,3)	2,7 (1,2)	3,8 (4,8)	6,7 (6,4)	26%
	RMS	IFNA44TIW	411 (272)	36,9 (9,3)	2,8 (1,3)	3,7 (4,6)	6,3 (6)	29%
OPERA I, OPERA II ⁸⁹	RMS (NEDA)	IFNA44TIW	206 (150)	39,4 (9,3)	2,8 (1,3)	3,5 (4,8)	6,1 (6,1)	NR
	RMS (NEDA)	OCRE600Q6M	363 (245)	38,4 (9)	2,7 (1,2)	4,1 (5,1)	6,8 (6,3)	NR
	RMS (EDA)	OCRE600Q6M	398 (248)	36,1 (9,1)	2,9 (1,3)	3,8 (4,6)	6,4 (5,9)	NR

Acrônimo	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
OPERA I, OPERA II ⁸⁹	RMS (EDA)	IFNA44TIW	553 (357)	36,2 (9)	2,8 (1,3)	4 (4,9)	6,5 (6,1)	NR
	RMS	IFNA44TIW	759 (507)	37,1 (9,2)	2,8 (1,3)	3,9 (4,8)	6,4 (6,1)	NR
	RMS	OCRE600Q6M	761 (493)	37,2 (9,1)	2,8 (1,3)	3,9 (4,9)	6,6 (6,1)	NR
OPERA I, OPERA II ⁸⁹	RMS (RCT2)	IFNA44TIW	54 (32)	38,1 (9,3)	3,1 (1,5)	5,1 (5,2)	8,4 (7,2)	43%
	RMS (RCT2)	PLA	54 (36)	38 (8,8)	3,2 (1,4)	3,9 (4,6)	7,2 (6,1)	30%
	RMS (RCT2)	OCRE600Q6M	55 (35)	35,6 (8,5)	3,5 (1,5)	4,7 (4,1)	6,9 (5)	46%
	RMS (RCT3)	OCRE600Q6M	827 (541)	37,1 (9,2)	2,8 (1,3)	4 (4,9)	6,7 (6,2)	27%
	RMS (RCT3)	IFNA44TIW	829 (552)	37,2 (9,2)	2,8 (1,3)	3,9 (4,9)	6,5 (6,1)	27%
OPERA II ^{243, 244}	RMS	OCRE600Q6M	417 (271)	37,2 (9,1)	2,8 (1,3)	4,2 (5)	6,7 (6,1)	27%
	RMS	IFNA44TIW	418 (280)	37,4 (9)	2,8 (1,4)	4,1 (5,1)	6,7 (6,13)	25%
OPTIMS ²⁴⁷	RMS (RCT2)	IFNB375EOD	36 (27)	33,7 (7,3)	2 (1)	5,7 (3,6)	NR	0%
	RMS (RCT2)	IFNB250EOD	40 (27)	33,3 (8,6)	2 (0,9)	6,3 (4,8)	NR	0%
OWIMS ^{248, 249}	RRMS	PLA	100 (74)	34,9 (7,8)	2,6 (1,3)	6,3 (4,7)	NR	NR
	RRMS	IFNA22TIW	95 (69)	35,4 (7,3)	2,7 (1,2)	6,9 (5,1)	NR	NR
	RRMS	IFNA44TIW	98 (70)	35,5 (7,4)	2,6 (1,4)	6,7 (5,3)	NR	NR
	RRMS	FING0,5QD	436 (311)	41,5 (10,8)	2,4 (1,6)	4,4 (6,7)	7,3 (8,2)	NR
PREFERMS ²⁵⁰	RRMS	iDMT	439 (329)	41,9 (10,4)	2,4 (1,5)	4,2 (5,6)	7,2 (7,7)	NR
	RRMS (African-American)	FING0,5QD	69 (57)	37,7 (10)	2,2 (1,6)	3,8 (6,1)	5,7 (7,6)	45%
PREFERMS ²⁵¹	RRMS (African-American)	iDMT	72 (55)	38 (11)	2,4 (1,6)	4,5 (6,7)	6,6 (7,9)	53%
	RRMS	IFNA44TIW	184 (66)	35,6 (28,4;41)†	2,5 (1,3)	6,4 (2,9;10,3)†	NR	NR
PRISMS ^{252, 253, 254, 255}	RRMS	PLA	187 (75)	34,8 (29,3;39,8)†	2,4 (1,2)	5,4 (3,1;1,2)†	NR	NR
	RRMS	IFNA22TIW	189 (67)	34,6 (28,8;40,4)†	2,5 (1,2)	4,3 (2,4;8,4)†	NR	NR
	RRMS (CES-D)	IFNA44TIW	80 (54)	36,1	2,4	8,3	NR	NR
PRISMS ²⁵⁶	RRMS (CES-D)	PLA	82 (61)	36	2,4	7	NR	NR
	RRMS (CES-D)	IFNA22TIW	83 (58)	35,1	2,6	8	NR	NR
	RRMS	IFNA22TIW	123 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
PRISMS - LTFU ²⁵⁷	RRMS	PLA	123 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	IFNA44TIW	136 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	IFNA44TIW - continuous	45 (28)	36,4 (7,8)	2,6 (1,2)	8,1 (6,4)	NR	NR
PRISMS - LTFU ²⁵⁷	RRMS	IFNA44TIW - noncontinuous	91 (70)	34,9 (7,9)	2,3 (1,3)	8 (6,1)	NR	NR

Acrônimo	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
PRISMS - LTFU ²⁵⁷	RRMS	IFNA44TIW - time min cumulative	95 (62)	36,4 (6,6)	2,4 (1,1)	7,6 (5,4)	NR	NR
	RRMS	IFNA44TIW - dose min cumulative	95 (64)	35,8 (7,7)	2,4 (1,2)	7,7 (6,2)	NR	NR
	RRMS	IFNA44TIW - dose max cumulative	96 (76)	33,8 (7,4)	2,4 (1,2)	6,5 (5,3)	NR	NR
	RRMS	IFNA44TIW - time max cumulative	96 (77)	33,8 (7,4)	2,4 (1,2)	6,7 (5,4)	NR	NR
PRISMS - RERANDOM ²⁵⁹	RRMS	IFNA44TIW	148 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	IFNA22TIW	154 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	PLA to IFNA44TIW	67 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
	RRMS	PLA to IFNA22TIW	76 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
PRISMS - RERANDOM ²⁶⁰	RMS	IFNA22TIW	85 (62)	35,8 (NR)	3 (2,5)	8,5 (6,6)	NR	0%
	RMS	IFNA44TIW	87 (68)	36,6 (NR)	2,6 (2,5)	7,6 (5,9)	NR	0%
PRISMS, SPECTRIMS ²⁶¹	RRMS (≥ 1 T1 Gd lesion between 1 and 3)	PLA	49 (36)	34,7 (8,4)	2,5 (1,2)	7,3 (5,4)	NR	NR
	SPMS (≥ 1 T1 Gd lesion between 1 and 3)	PLA	52 (33)	41,4 (5,9)	5,7 (0,9)	14,2 (6,7)	NR	NR
	RRMS (≥ 1 T1 Gd lesion between 1 and 3)	IFNA22TIW to IFNA44TIW	73 (51)	34,7 (7)	2,4 (1,2)	8 (6,1)	NR	NR
	SPMS (≥ 1 T1 Gd lesion between 1 and 3)	IFNA22TIW to IFNA44TIW	79 (48)	42,2 (7,3)	5,5 (1)	13,5 (7)	NR	NR
PRISMS, SPECTRIMS ²⁶²	RMS (EDSS 4-6, with disease activity)	IFNA44TIW	103 (66)	39,4 (7,2)	5 (0,8)	10,8 (6,4)	NR	100%
	RMS (EDSS 4-6)	PLA	164 (108)	41,5 (7,3)	5,2 (0,8)	13,3 (7,3)	NR	100%
	RMS (EDSS 4-6)	IFNA44TIW	171 (107)	41,2 (7,3)	5,2 (0,8)	12,4 (7)	NR	100%
	RMS (EDSS 4-6, with disease activity)	PLA	92 (62)	40 (7,4)	5,1 (0,8)	12 (7,5)	NR	100%
PRISMS-15 ²⁶³	RRMS	PLA	100 (76)	51,1 (36,2;64,6)‡	2,2 (1,2)	4,6 (1,2;18,8)‡	NR	NR
	RRMS	IFNA44TIW	95 (63)	52,3 (35,4;66,4)‡	2,5 (1,2)	7 (0,6;34,4)‡	NR	NR
PRISMS-4 ²⁶⁴	RRMS	IFNA22TIW	95 (65)	50,3 (36,9;66,1)‡	2,4 (1,2)	5,9 (1,22,8)‡	NR	NR
	RRMS	IFNA44TIW	167 (110)	36,9 (7,8)	2,7 (1,7)	9,9 (6,3)	NR	NR
	RRMS	IFNA22TIW	167 (114)	36,7 (6,9)	2,7 (1,7)	10 (6,3)	NR	NR
	RRMS	PLA to INFB22TIW	85 (62)	35,8 (7,6)	3 (1,9)	8,5 (5,2)	NR	NR
RADIANCE ²⁶⁵	RRMS	PLA to INF44TIW	87 (68)	36,6 (7,4)	2,6 (1,7)	7,6 (4,2)	NR	NR
	RMS	OZA1OD	83 (59)	38,4 (9,8)	2,9 (1,2)	3,6 (4,4)	6,2 (5,8)	NR
	RMS	OZA0,5OD	87 (60)	38,1 (9,2)	2,9 (1,3)	2,8 (5)	6 (6,4)	NR
	RMS	PLA	88 (62)	39 (8,7)	2,9 (1,3)	4,6 (5,1)	8,1 (7)	NR

Acronímio	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
RADIANCE ²⁶⁶	RMS	PLA/OZA0,5OD	41 (30)	41 (8)	2,7 (1,2)	5,3 (5,2)	9 (7,1)	44%
	RMS	PLA/OZA1OD	42 (30)	36,9 (8,7)	2,9 (1,4)	3,7 (5,1)	7 (7,1)	29%
	RMS	OZA1OD	81 (57)	38,5 (9,9)	2,8 (1,2)	3,6 (4,5)	6,2 (5,6)	22%
	RMS	OZA0,5OD	85 (58)	38,1 (9,3)	2,9 (1,3)	2,8 (5)	6 (6,5)	22%
RADIANCE (SUNBEAM) ²⁶⁷	RMS	OZA1OD	433 (291)	36 (8,9)	2,6 (1,6)	4 (5,2)	6,9 (6,2)	28%
	RMS	OZA0,5OD	439 (287)	35,4 (8,8)	2,5 (1,2)	3,5 (4,2)	6,2 (5,6)	30%
	RMS	IFNA30QW	441 (304)	35,1 (9,1)	2,5 (1,2)	3,6 (4,6)	6,4 (6,1)	29%
	RRMS	IFNB250EOD	64 (44)	40,8 (9,6)	NR	1,9 (4)	5,7 (6,7)	NR
REFORMS ²⁶⁸	RRMS	IFNA44TIW	65 (46)	40,3 (9,8)	NR	1 (2,4)	4,5 (6,7)	NR
	RRMS	GA20QD	378 (272)	36,8 (9,5)	3,2 (1,3)	NR	6,6 (7,1)	NR
REGARD ²⁶⁹	RRMS	IFNA44TIW	386 (267)	36,7 (9,8)	2,4 (1,3)	NR	5,9 (6,3)	NR
	RRMS (Japanese - Study A)	NAT300Q4W	10 (7)	37 (9)	NR	NR	NR	NR
Saída 2017 ²⁷⁰	RRMS (Japanese - Study B)	PLA	43 (29)	37 (9)	NR	NR	NR	NR
	RRMS (Japanese - Study B)	NAT300Q4W	44 (30)	37 (9)	NR	NR	NR	NR
	RRMS (Japanese)	PLA	47 (32)	35,1 (8,2)	2,1 (1,5)	NR	6,8 (5,5)	85%
SUNBEAM (RADIANCE) ²⁷³	RRMS (Japanese)	NAT300Q4W	47 (34)	37,7 (8,6)	2,5 (1,6)	NR	8,7 (5,7)	91%
	RMS	OZA1OD	447 (283)	34,8 (9,2)	2,6 (1,2)	3,6 (4,2)	6,9 (6,4)	29%
	RMS	IFNA30QW	448 (300)	35,9 (9,1)	2,6 (1,1)	3,7 (4,4)	6,9 (5,9)	34%
	RMS	OZA0,5OD	451 (311)	36 (9,4)	2,7 (1,1)	3,7 (4,5)	7,2 (6,3)	29%
	RMS	OPI3Q4W	45 (24)	35 (30,42)†	3 (2,4)†	7 (3,12)†	NR	64%
SYNERGY ²⁷⁴	RMS	OPI100Q4W	92 (66)	39 (33,47)†	3 (2,4,5)†	6,5 (3,15)†	NR	52%
	RMS	OPI30Q4W	93 (61)	43 (33,48)†	3,5 (2,4,5)†	9 (4,16)†	NR	54%
	RMS	PLA	93 (67)	40 (33,46)†	3,5 (2,5,4,5)†	9 (3,19)†	NR	56%
	RMS	OPI100Q4W	95 (59)	42 (35,47)†	2,8 (2,4,5)†	9 (3,16)†	NR	49%
	RMS	TER14QD	359 (255)	37,8 (8,2)	2,7 (1,2)	NR	8,7 (6,7)	28%
TEMPO ^{275, 276, 277, 278}	RMS	PLA	363 (275)	38,4 (9)	2,7 (1,3)	NR	8,6 (7,1)	25%
	RMS	TER17QD	366 (255)	37,4 (9)	2,7 (1,3)	NR	8,8 (6,8)	28%
	RMS	PLA to TER14QD	108 (85)	37,6 (8,5)	2,4 (1,2)	NR	7,8 (6,4)	NR
TEMPO ²⁷⁹	RMS	PLA to TER17QD	129 (94)	39,6 (8,5)	2,8 (1,3)	NR	8,2 (6,5)	NR
	RMS	TER17QD	252 (175)	38 (8,8)	2,6 (1,3)	NR	8,6 (7,1)	NR
	RMS	TER14QD	253 (182)	38,6 (8,4)	2,6 (1,2)	NR	9,1 (6,7)	NR
	RMS	TER14QD	728 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
TEMPO, TOWER ²⁸⁰	RMS	PLA	751 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
	RMS	TER17QD	772 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR

Acrônimo	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
TENERE ²⁸¹	RRMS	TERI7QD	104 (71)	37 (10,6)	2 (1,2)	NR	7,7 (7,6)	24%
	RRMS	TERI14QD	109 (70)	35,2 (9,2)	2 (1,2)	NR	7 (6,9)	21%
	RRMS	TERI14QD	111 (78)	36,8 (10,3)	2,3 (1,4)	NR	6,6 (7,6)	12%
TOWER ^{282, 283}	RMS	TERI14QD	372 (258)	38,2 (9,4)	2,7 (1,4)	NR	8,2 (6,7)	34%
	RMS	PLA	389 (273)	38,1 (9,1)	2,7 (1,4)	NR	7,6 (6,7)	35%
	RMS	TERI7QD	408 (300)	37,4 (9,4)	2,7 (1,4)	NR	8,2 (6,8)	30%
TOWER ²⁸⁴	RMS (Chinese)	PLA	24 (37)	37,3 (9,3)	2,6 (1,4)	NR	5,5 (6,1)	4%
	RMS (Chinese)	TERI14QD	43 (26)	37,8 (9,7)	2,7 (1,4)	NR	5,6 (5,7)	2%
	RMS (Chinese)	TERI7QD	51 (35)	36,5 (9,6)	2,7 (1,4)	NR	4 (3,4)	0%
TOWER ²⁸⁵	RMS	TERI14QD	223 (153)	38,4 (9,4)	2,6 (1,4)	5,6 (5,5)	8,5 (6,6)	NR
	RMS	PLA	228 (160)	38,2 (9,2)	2,7 (1,3)	5,1 (6,1)	8,2 (7,3)	NR
	RMS (Asian)	TERI14QD	48 (30)	37,3 (10)	2,6 (1,4)	NR	5,4 (5,5)	4%
TOWER ²⁸⁶	RMS (Asian)	PLA	60 (43)	37,6 (9,3)	2,6 (1,4)	NR	5,7 (6,3)	5%
	RRMS	FING1,25QD	426 (293)	35,8 (8,4)	2,2 (1,3)	NR	7,3 (6)	59%
	RRMS	FING0,5QD	431 (282)	36,7 (8,8)	2,2 (1,3)	NR	7,5 (6,2)	55%
TRANSFORMS ^{88, 174, 287, 288, 289}	RRMS	IFNA30QW	435 (295)	36 (8,3)	2,2 (1,3)	NR	7,4 (6,3)	56%
	RRMS	IFNA30QW to FING0,5QD	167 (109)	36,1 (8,6)	2,2 (1,2)	NR	7,6 (6,5)	100%
	RRMS	IFNA30QW to FING1,25QD	174 (114)	36,1 (8,1)	2,2 (1,2)	NR	7 (6,2)	100%
TRANSFORMS ^{285, 290, 291}	RRMS	FING1,25QD	330 (227)	35,5 (8,4)	2,2 (1,3)	NR	6,9 (5,8)	58%
	RRMS	FING0,5QD	356 (235)	36,5 (8,7)	2,2 (1,3)	NR	7,3 (6,2)	57%
	RRMS (> 3 years prior DMT)	FING1,25QD	101 (70)	38,3 (8)	2,8 (1,4)	8,6 (4,5)	NR	100%
TRANSFORMS ²⁹²	RRMS (> 3 years prior DMT)	IFNA30QW	108 (75)	38,5 (7,9)	2,7 (1,3)	9,7 (5,8)	NR	100%
	RRMS (> 3 years DMT)	FING0,5QD	111 (76)	39,1 (8,1)	2,8 (1,4)	9,5 (4,5)	NR	100%
	RRMS (NO DMT)	FING1,25QD	170 (106)	35,2 (8,4)	2 (1,2)	2,4 (4,3)	NR	NR
	RRMS (NO DMT)	FING0,5QD	184 (113)	35,5 (8,9)	1,9 (1,2)	2,6 (3,8)	NR	NR
	RRMS (NO DMT)	IFNA30QW	186 (123)	34,8 (7,9)	1,8 (1,2)	2,5 (4)	NR	NR
	RRMS (INFA treated)	IFNA30QW	207 (140)	37,1 (8,4)	2,5 (1,2)	6,7 (5,3)	NR	0%
	RRMS (INFA treated)	FING1,25QD	209 (149)	36,6 (8,3)	2,5 (1,4)	6 (4,5)	NR	0%
	RRMS (INFA treated)	FING0,5QD	219 (152)	37,6 (8,7)	2,5 (1,4)	6,2 (4,6)	NR	0%
	RRMS (IFNA naive)	FING0,5QD	212 (130)	35,8 (8,8)	2 (1,2)	3,4 (4,8)	NR	100%
	RRMS (IFNA naive)	FING1,25QD	217 (144)	35 (8,4)	2 (1,2)	3,3 (4,9)	NR	100%
	RRMS (IFNA naive)	IFNA30QW	228 (155)	35 (8,1)	2 (1,2)	3,3 (5)	NR	100%

Acrônimo	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
TRANSFORMS ²⁹²	RRMS (GA naive)	FING1,25QD	359 (237)	35,7 (8,4)	2,1 (1,3)	4 (4,5)	NR	100%
	RRMS (GA naive)	IFNA30QW	368 (245)	35,7 (8,1)	2,1 (1,3)	4,4 (5)	NR	100%
	RRMS (GA naive)	FING0,5QD	374 (24)	36,5 (9)	2,2 (1,3)	4,5 (4,9)	NR	100%
	RRMS (Discontinued for AES)	FING0,5QD	372 (237)	36,6 (8,7)	2,2 (1,3)	4,5 (4,7)	NR	100%
	RRMS (Discontinued for AES)	FING1,25QD	379 (258)	35,7 (8,4)	2,1 (1,3)	4,1 (4,5)	NR	100%
	RRMS (Discontinued AES)	IFNA30QW	384 (252)	35,8 (8,2)	2,1 (1,3)	4,6 (5,4)	NR	100%
	RRMS (Discontinued for unsatisfactory)	FING0,5QD	390 (257)	36,7 (8,9)	2,2 (1,3)	4,6 (4,9)	NR	100%
	RRMS (Discontinued for unsatisfactory)	IFNA30QW	390 (266)	35,9 (8,3)	2,1 (1,2)	4,5 (5,2)	NR	100%
	RRMS (Discontinued for other unsatisfactory)	FING1,25QD	372 (249)	36 (8,3)	2,1 (1,2)	4,2 (4,9)	NR	100%
	RRMS (Discontinued owing to unsatisfactory)	FING0,5QD	41 (25)	37,2 (8,3)	2,6 (1,4)	7 (4,5)	NR	NR
	RRMS (Discontinued owing to unsatisfactory)	IFNA30QW	45 (29)	36,5 (8,1)	2,8 (1,3)	8,4 (5,9)	NR	NR
	RRMS (Discontinued owing to unsatisfactory)	FING1,25QD	54 (44)	34 (8,7)	2,8 (1,6)	7,1 (4,5)	NR	NR
	RRMS (Discontinued owing to AES)	FING1,25QD	47 (35)	36,4 (8,4)	2,9 (1,3)	8,3 (6,1)	NR	NR
	RRMS (Discontinued owing to AES)	IFNA30QW	51 (43)	37,2 (8,9)	2,6 (1,3)	7,4 (5,1)	NR	NR
	RRMS (Discontinued owing to AES)	FING0,5QD	59 (45)	37,5 (9,3)	2,7 (1,4)	7,1 (5,6)	NR	NR
	RRMS (\leq 1 year prior DMT)	FING1,25QD	55 (47)	33,4 (6,9)	2,2 (1,3)	4 (4,9)	NR	100%
	RRMS (\leq 1 year prior DMT)	FING0,5QD	64 (36)	35,9 (8,9)	2,4 (1,2)	3,6 (4,8)	NR	100%
	RRMS (\leq 1 year prior DMT)	IFNA30QW	64 (46)	35,3 (8,7)	2,2 (1,2)	3,4 (3,8)	NR	100%
	RRMS (GA treated)	FING0,5QD	67 (41)	38 (7,3)	2,8 (1,4)	7 (4,5)	NR	0%
	RRMS (GA treated)	FING1,25QD	57 (56)	35,9 (8,6)	2,6 (1,4)	7,5 (5,7)	NR	0%
	RRMS (GA treated)	IFNA30QW	67 (50)	37,6 (9,3)	2,6 (1,2)	8 (6,6)	NR	0%
	RRMS (>1 - 3 years prior DMT)	IFNA30QW	75 (50)	35,6 (8,6)	2,2 (1,3)	5,1 (4,5)	NR	100%
	RRMS (>1-3 years prior DMT)	FING0,5QD	80 (56)	36,9 (9)	2,2 (1,3)	4,5 (3,4)	NR	100%
	RRMS (>1-3 years prior DMT)	FING1,25QD	86 (66)	35,7 (9,4)	2,1 (1,3)	4,3 (3,3)	NR	100%

Acrônimo	Tipos de EM e outras condições importantes	Alternativas avaliadadas	Participantes (mulheres)	Idade, anos (média (DP))	EDSS basal (média (DP))	Duração da doença, anos (média (DP))	Tempo desde os primeiros sintomas, anos (média (DP))	Uso prévio de TMDs (%)
Weinstein 1999 ²⁸³	RMS	GA20QD	125 (88)	34,6 (6)	2,8 (1,2)	7,3 (4,9)	NR	NR
	RMS	PLA	126 (96)	34,3 (6,5)	2,4 (1,3)	6,6 (5,1)	NR	NR
Wolinsky 2001 ²⁸⁴	RMS (Total)	GA20QD	125 (88)	34,6 (6)	2,8 (1,2)	NR	7,3 (4,9)	NR
	RMS (Total)	PLA	126 (96)	34,3 (6,5)	2,4 (1,3)	NR	6,6 (5,1)	NR
	RMS (MRI)	PLA	66 (50)	34,9 (6,2)	2,4 (1,2)	NR	7 (5,2)	NR
	RMS (MRI)	GA20QD	69 (48)	34,9 (5,6)	2,7 (1,2)	NR	7 (4,5)	NR

RRMS: Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis; SPMS: Secondary-Progressive Multiple Sclerosis; CIS: Clinically Isolated Syndromes Multiple Sclerosis; RMS: Relapsing Multiple Sclerosis; ED: Evidence of disease activity; NEDA: No evidence of disease activity; MRI: Magnetic resonance imaging; Gd Lesions: Gadolinium-enhancing lesions; CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Rating Scale; Time SFS < 3: Time since first multiple sclerosis symptom < 3 years; Time SFS ≥ 3: Time since first multiple sclerosis symptom ≥ 3 years; T1 Gd lesion: Gadolinium-enhancing lesions in T1; SIP ≥ 10: Sickness Impact Profile ≥ 10; DMT: Disease-modifying therapy; AES: Adverse events; HAD: Highly active disease; NO: No treatment; ALE12QD: Alemtuzumab, 12 mg/day per 5 days (1st course) and per 3 days (2nd course), with 1-year interval between each course; ALE24QD: Alemtuzumab, 24 mg/day per 5 days (1st course) and per 3 days (2nd course), with 1-year interval between each course; AMIO.1: Amiselimod 0.1 mg; AMIO.2: Amiselimod 0.2 mg; AMIO.4: Amiselimod 0.4 mg; ATA100Q2WF4W: Atacicept 100 mg, twice per week, for 4 weeks; ATA25Q2WF4W: Atacicept 25 mg, twice per week, for 4 weeks; ATA75Q2WF4W: Atacicept 75 mg, twice per week, for 4 weeks; BG240BID: Dimethyl Fumarate 240 mg, twice a day; BG240TID: Dimethyl fumarate, 240 mg, thrice-daily; CLA3.5: Cladribine cumulative dose 3.5 mg/kg; CLA5.25: Cladribine cumulative dose 5.25 mg/kg; CTLA4-Ig: Abatacept; EVO25QD: Evobrutinib 25 mg once daily; EVO75BID: Evobrutinib 75 mg twice daily; EVO75QD: Evobrutinib 75 mg once daily; FING0.5QD: Fingolimod 0.5 mg, per day; FING0.5QD-12WK-WO: No therapy for 12 weeks following last Natalizumab infusion and placebo for 4 weeks, followed by 20 weeks of treatment with fingolimod 0.5 mg; FING0.5QD-16WK-WO: No therapy for 16 weeks following last Natalizumab infusion and placebo for 8 weeks, followed by 16 weeks of treatment with fingolimod 0.5 mg; FING0.5QD-8WK-WO: No therapy for 8 weeks following last Natalizumab infusion, followed by 24 weeks of treatment with oral Fingolimod 0.5 mg; FING1.25QD: Fingolimod 1.25 mg, per day; GA to FING: Glatiramer acetate to Fingolimod (switch); GA20QD: Glatiramer acetate 20 mg, per day; GA40QD: Glatiramer acetate 40 mg, per day; GA40TIW: Glatiramer acetate 40 mg, three times a week; GSK239512: GSK239512 10 mcg, a 80 mcg; iDMT: Glatiramer acetate, intramuscular or subcutaneous Interferon beta-1a, or Interferon beta-1b; IFNA15QW2 to IFNA30QW: Interferon 1a beta 15 mcg, once weekly for 2 weeks and then Interferon 1a beta 30 mcg, once weekly; IFNA22QW: Interferon 1a beta 22 mcg, every week; IFNA22TIW: Interferon 1a beta 22 mcg, three times a week; IFNA30QW: Interferon 1a beta 30 mcg, every week; IFNA44TIW: Interferon 1a beta 44 mcg, three times a week; IFNA60QW: Interferon 1a beta 60 mcg, every week; IFNAIM to FING0.5QD: Interferon 1a beta intramuscular to fingolimod (switch); IFNASC to FING0.5QD: Interferon 1a beta subcutaneous to fingolimod (switch); IFNB to FING: Interferon 1b beta to fingolimod (switch); IFNB250EOD: Interferon 1b beta, 250 mg, every other day; IFNB375EOD: Interferon 1b beta, 375 mg, every other day; IFNB500EOD: Interferon 1b beta, 500 mg, every other day; IFNB50EOD: Interferon 1b beta, 50 mg, every other day; LAQ0.6QD: Laquinimod 0.6 mg, once daily; NAT300Q4W: Natalizumab, 300 mg, every 4 weeks; NT: No Treatment; OCRE200Q6M: Ocrelizumab 200 mg, every 6 months; OCRE600Q6M: Ocrelizumab 600 mg, every 6 months; OFA1002W: Ofatumumab 100 mg, 2 weeks apart; OFA3002W: Ofatumumab 300 mg, 2 weeks apart; OFA30Q12W: Ofatumumab 3 mg, every 12 weeks; OFA60Q12W: Ofatumumab 60 mg, every 12 weeks; OFA60Q4W: Ofatumumab 60 mg, every 4 weeks; OFA7002W: Ofatumumab 700 mg, 2 weeks apart; OPI100Q4W: Opicinumab 100 mg/kg once every 4 weeks; OPI10Q4W: Opicinumab 10 mg/kg once every 4 weeks; OPI30Q4W: Opicinumab 30 mg/kg once every 4 weeks; OPI3Q4W: Opicinumab 3 mg/kg once every 4 weeks; OZA0.5OD: Ozanimod 0.5 mg, on days 1–4, 0.5 mg, on days 5–7 and 0.5 mg, from day 8 until week 24; OZA1OD: Ozanimod 0.25 mg, on days 1–4, 0.5 mg, on days 5–7 and 1 mg, from day 8 until week 24; PIFN125Q2W: Peginterferon 125 mg, every 2 weeks; PIFN125Q4W: Peginterferon 125 mg, every 4 weeks; PLA: Placebo; PON10OD: Ponesimod 10 mg, once daily; PON20OD: Ponesimod 20 mg, once daily; PON40OD: Ponesimod 40 mg, once daily; SIP0.25OD: Siponimod 0.25 mg, once daily; SIP0.5OD: Siponimod 0.5 mg, once daily; SIP1.25OD: Siponimod 1.25 mg, once daily; SIP10OD: Siponimod 10 mg, once daily; SIP2OD: Siponimod 2 mg, once daily; TER14QD: Teriflunomide 14 mg, once daily; TER17QD: Teriflunomide 7 mg, once daily; †: Median (interquartile range); ‡: Median (range); **: Median (range); ††: Median (range); NA: Not applied; NR: Not reported; ¶: Converted value from months to years.

[illegible]

DOMINIOS	Accompanied by new objective neurologic findings	Devonshire 2012	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Accompanied by appropriate objective findings on neurological examination	O'Connor 2009	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Objective change of at least point in KFSS score	Newsome 2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Increase of at least 1.0 point on EDSS or	Giovannoni 2011	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Increase in EDSS score	Giovannoni 2010	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Increase of ≥ 1 point when EDSS = 0 or	Cadavid 2011	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	Increase of ≥ 1 point in two FSS or	Cohen 2007	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Increase of ≥ 2 points in one FSS (excluding scores for the bowel/bladder and cognition functions) (or cerebral functions) or	O'Connor 2006	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Increase of ≥ 2 points in one FSS or	Durelli 2002	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Increase of ≥ 1 in the EDSS score if the previous EDSS score was ≤ 5.5 or	Coyle 2017	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Increase of ≥ 0.5 if the previous EDSS score was ≥ 6	Schwid 2007	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Increase of ≥ 1.5 in the EDSS score if the previous EDSS score was 0	Panitch 2002	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	> 1.0 point in the pyramidal, cerebellar, brainstem, or visual FSS	IFNB-MSSG 1993	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	New changes on Scripps's Neurological Rating Scale (≥ 7 points)	Qiu 2018	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Increase... compared to the last scheduled	Traboulsee 2018	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Increase ... from the previous clinically stable assessment	Vollmer 2014	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Increase... relative to baseline	Meng 2015	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Saida 2016	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		Cohen 2010	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Saida 2017	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Khatri 2011	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lublin 2014	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		Confavreux 2014	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		Agius 2014	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		O'Connor 2005	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		Havrdova 2018	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		Barkhof 2019	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		Comi 2019	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		Cohen 2019	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		Miller 2014	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		Calabresi 2014	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		O'Connor 2011	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Miller 2012	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		Vermersers 2014	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		Kappos 2017	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

DOMINIOS	Comi 2011	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Comi 2001	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rudick 2000	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Kieseier 2015	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Wroe 2005	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	Saida 2017	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Saida 2017	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Koch-Henriksen 2006	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
	Khan 2017	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
	Johnson 2005	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	Johnson1995	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	Johnson1988	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	Davis 2017	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	Fox 2014	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	The PRISMS Study Group	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	Oger 2005	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	Ebers 1998	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	Cohen 2016	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	Cadavid 2009	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cloury 2017	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cree 2018	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Freedman 2015	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	Coles 2008	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	Cohen 2012	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Saida 2019	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Polman 2006	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Scott 2016	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Kappos 2016	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Kappos 2015	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gold 2017	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gold 2016	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gold 2012	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Havrdova 2009	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Goodman 2009	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Arnold 2017	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Occurrence of new, worsening or recurring symptoms (or abnormalities)																						
	Occurrence of new symptom (or abnormality) or worsening of an old one																						
	Occurrence of new or recurrent symptom (or abnormality)																						
	Appearance of new neurological symptoms																						
	Appearance of a new or worsening recurrent symptom																						
	Acute or subacute appearance of a new neurological abnormality																						
	Not associated with fever or infection (or without fever only) (or present at normal body temperature)																						
	Without adverse reaction to prescribed medication																						
	With no other obvious cause (or not attributable to confounding clinical factors)																						
	At least 24 hours (or more than 24 hours)																						
	At least 48 hours																						
	Separated from the onset of other confirmed relapses by at least 30 days (or 30 days of clinical stability or improvement) (or four weeks or more) (or one month)																						
	occurring ≥ 30 days after a preceding demyelinating event																						
	Accompanied by new objective neurologic findings																						

APÊNDICE V- DEFINIÇÕES DE SURTO

RELAPSE (Relapse (mean or median number))

occurrence of new, worsening, or recurring symptoms of neurologic dysfunction lasting more than 24 hours and associated with an increase of at least 1.0 point on EDSS compared to the last scheduled.⁷⁸

new or recurrent neurologic symptoms not associated with fever or infection, lasting ≥ 24 h, and accompanied by new objective neurologic findings upon evaluation by the examining neurologist and validated by an Independent Neurology Evaluation Committee.^{78, 85, 87, 90, 148, 149, 154, 176, 200, 308}

new or recurrent neurologic symptoms not associated with fever or infection, lasting for ≥ 24 hours, accompanied by new objective neurologic findings, and separated from the onset of other confirmed relapses by at least 30 days, which were confirmed by the independent neurologic evaluation committee.⁸¹

appearance of a new symptom or worsening of an old symptom, accompanied by appropriate objective findings on neurological examination that lasted at least 24 h in the absence of fever and preceded by at least 30 days of clinical stability or improvement.^{163, 168, 170}

new neurological symptom or worsening of an old one, with an objective change of at least point in Kurtzke's functional system scale score, lasting at least 24h, without fever, and which followed a period of clinical stability or of improvement of at least 30 days.^{209, 233}

new or worsening neurological symptoms that occurred ≥ 30 days after the onset of a preceding relapse, that lasted ≥ 24 h without fever or infection, and that were accompanied by an increase of ≥ 0.5 point in the EDSS score or an increase of ≥ 1 point in two functional systems scores or of ≥ 2 points in one functional system score (excluding scores for the bowel/bladder and cognition functions).¹⁸⁸

new or worsening clinical signs or symptoms lasting at least 24 h without fever. Protocol-defined relapses constituted an increase of either 1 point in at least two EDSS functional system scores, or 2 points in one EDSS functional system score (excluding bowel and bladder function, and cerebral function), or 0.5 points in total EDSS score from a previous clinically stable assessment.²⁸²

appearance of a new symptom or worsening of an old symptom over at least 24 h that could be attributed to MS activity and was preceded by stability or improvement for at least 30 days.^{163, 252, 260, 264, 265}

new clinical sign/symptom or clinical worsening of a previous sign/symptom, which persisted for a minimum of 24 h in the absence of fever. Relapses were confirmed by the treating neurologist and required either a 1-point increase in at least two FS functions, or a 2-point increase in at least one FS function (excluding bowel/bladder and cerebral), or an increase of ≥ 0.5 points in EDSS score (or ≥ 1 point when EDSS = 0) from the previous clinically stable assessment.²⁸³

appearance of new or recurrent neurological symptoms not associated with fever or infection, lasting at least 24h, and accompanied by new objective neurological findings confirmed by an examining neurologist. As some definitions of relapse require an increase in the EDSS, for comparison in a sensitivity analysis we used an alternative definition of relapse, in which a relapse had to be accompanied (at time of relapse assessment) by an increase of ≥ 0.5 points on the EDSS, ≥ 1 point on two different Kurtzke functional system scores (KFSS) of the EDSS, or ≥ 2 points on one KFSS.⁷

appearance of a new clinical sign or symptom, or clinical worsening of a previous sign or symptom that had been stable for at least 30 days and that persisted for a minimum of 24 hours in the absence of fever. Confirmed relapses required an increase of 1 point in each of two EDSS functional-system scores or of 2 points in one EDSS functional-system score (excluding bowel and bladder function and cerebral function) or an increase of 0.5 points in the EDSS score from the previous clinically stable assessment.^{275, 276, 281}

an increase of two points in one or more Kurtzke Functional Systems (KFS), or an increase of one point in two or more KFS (except changes in bowel or bladder function or cognition), in the absence of fever, lasting for at least 24 h, preceded by at least 30 days of clinical stability or improvement.^{124, 125}

All new or worsening neurologic symptoms lasting ≥ 24 hours and not explained by fever or infection were considered subjective relapses.³⁰⁹

new or recurrent neurological abnormalities that were separated by at least 30 days from the onset of the preceding event, lasted at least 24 h, and occurred without fever or infection.¹⁰³

new or worsening neurological symptoms, persist for greater than 24 hours, should not be attributable to confounding clinical factors, and be immediately preceded by a stable or improving neurological state for at least 30 days and be accompanied by objective neurological worsening consistent with an increase of at least half a step on the EDSS scale, or two points on at least one of the appropriate Functional Systems Scores (FSSs), or one point on two or more of the appropriate FSSs.⁵⁹

new or recurrent neurological symptoms not associated with fever or infection and lasting for at least 24h.²⁷²

new or recurrent neurological symptoms, not associated with fever or infection, lasting at least 24 h, and accompanied by new objective neurological findings.¹⁴²

appearance of a new symptom or worsening of an old symptom, attributable to MS, accompanied by an appropriate new neurologic abnormality; lasting at least 24 hours in the absence of fever; and preceded by stability or improvement for at least 30 days.²⁰³

new, worsening or recurrent neurological symptoms attributed to multiple sclerosis that lasted for at least 24 hours without fever or infection, or adverse reaction to prescribed medication, preceded by a stable or improving neurological status of at least 30 days. These new or worsening symptoms should be accompanied by an increase of ≥ 1 grade in ≥ 2 functional scales of the EDSS score, an increase of ≥ 2 grades in 1 functional scale of the EDSS score or an increase of ≥ 1 in the EDSS score if the previous EDSS score was ≤ 5.5 , or ≥ 0.5 if the previous EDSS score was ≥ 6 , or an increase of ≥ 1.5 in the EDSS score if the previous EDSS score was 0.²¹¹

as new, worsening, or recurrent neurological symptoms that occurred at least 30 days after the onset of a preceding relapse, lasted at least 24 h without fever or infection and were accompanied by an increase of at least half a point on the EDSS or an increase of at least one point in two functional systems scores or of at least two points in one functional system score (excluding changes in bowel or bladder function and cognition).^{270, 288, 290}

appearance of new clinical signs or symptoms or clinical worsening of a previous sign or symptom (that had been stable for four weeks or more) that persisted for a minimum of 24 hours in the absence of fever.¹⁷²

appearance of new neurological symptoms consistent with MS with no other obvious cause in subjects previously stable for at least one month who developed new changes on the EDSS (≥ 1 point) and/or the Scripps Neurological Rating Scale (≥ 7 points) relative to baseline.⁹⁹

increase of at least 0.5 points on the EDSS, an increase of 1 point on two different functional systems of the EDSS, or an increase of 2 points on one of the functional systems (excluding bowel, bladder or cerebral systems).^{173, 181}

new, worsening, or recurrent neurologic symptoms ≥ 30 days after onset of a preceding relapse without fever or infection, with at least a half-point increase on the EDSS, a ≥ 1 -point increase in 2 functional system scores, or a ≥ 2 -point increase in 1 functional system score (excluding bowel/bladder and cognition).²⁹¹

appearance of a new or worsening recurrent neurological abnormality, separated by at least 30 days from the onset of a preceding clinical demyelinating event as confirmed by neurological examination and accompanied by an increase in EDSS score.¹⁶⁰

acute or subacute appearance of a new neurological abnormality in patients whose neurological status had previously been stable for at least 30 days.²²⁶

new neurologic symptoms accompanied by a specified amount of change on EDSS as measured by the blinded examining neurologist assigned to the patient.²²²

appearance of 1 or more new neurological abnormalities or the reappearance of 1 or more previously observed neurological abnormalities.^{151, 310}

new or worsening symptoms with an objective change in neurologic examination attributable to multiple sclerosis that lasted for at least 48 hours, that were present at normal body temperature, and that were preceded by at least 30 days of clinical stability.^{108, 116}

appearance or reappearance of one or more neurologic abnormalities persisting for at least 48 hours and immediately preceded by a relatively stable or improving neurologic state of at least 30 days.^{132, 134, 135, 151, 157, 196, 197}

occurrence of an acute episode of new or worsening symptoms of MS that lasted at least 48 h after a stable period of at least 30 days and was accompanied by an increase from baseline of at least one point in the score on the EDSS, at least one point on two functional system scores, or at least two points on one functional system score.^{196, 241}

appearance of one or more new neurological symptoms or the reappearance of one or more previous symptoms lasting for at least 48 hours not accompanied by fever or infection.²³⁵

new neurological symptoms or worsening of pre-existing neurological symptoms not associated with fever, which lasted at least 48 hours in participants who were neurologically stable or improving for the previous 30 days, and accompanied by worsening of 0.5 point in the EDSS score or >1.0 point in the pyramidal, cerebellar, brainstem, or visual Functional System Score.²³⁸

appearance of one or more new neurological abnormalities, or reappearance of one or more previously observed neurological abnormalities, in the absence of fever, persisting for 48 h, preceded by 30 days of a stable or improving condition, and accompanied by at least one of the following: an increase of at

least 0.5 point in EDSS score, an increase of one grade in the score of two of the seven functional systems (FS) on the EDSS, or an increase of two grades in one FS.¹⁰⁷

Appearance of a new symptom or worsening of an old symptom due to MS lasting 48 hours in the absence of fever, preceded by period of stability of at least 30 days and accompanied by appropriate changes on neurologic examination.^{229, 241}

New or worsening neurologic symptoms attributable to MS that persisted for over 24 hours, were immediately preceded by a stable or improving neurologic state for at least 30 days, and were accompanied by objective neurologic worsening consistent with an increase of at least half a step on the EDSS scale, 2 points on at least one of the appropriate Functional System (FS) scale scores, or one point on 2 or more FS scale scores.^{245, 267, 273}

Sigla (Nome da sigla): Definição

APÊNDICE VII - DEFINIÇÕES DE MEDIDAS DE DESFECHOS DE EFICÁCIA CLÍNICA

10/36 SRT – DR (10/36 Spatial Recall Test - Delayed Recall) e 10/36 SRT – IR (10/36 Spatial Recall Test - Immediate recall):

A more cognitively demanding version of the 7/24 test, assesses visuospatial learning and delayed recall. In the 10/36 test, patients are presented a random pattern of 10 circles displayed on a 6×6 checkerboard for 10 seconds. They must then remember and reproduce that display by placing checkers on a blank checkerboard. This process is repeated for 3 learning trials, with an additional recall after a 7-minute delay. Scores are the total number of correct immediate recall responses across the 3 trials and delayed recall.²⁹³

9-HPT (Multiple sclerosis functional composite - Subcategoria 9-Hole Peg Test):

Worsening from baseline of at least 20% of the better value on either hand, which was sustained over 3 consecutive scheduled visits and a period of at least 6 months.¹⁵²

ARMSR (Annualized rate of moderate or severe relapse):

≥ 8 points decrease in total NRS score from the last value before the relapse.²²⁷

ARR (Annualized relapse rate):

Total number of relapses divided by patient-years in the study.^{81, 95, 137, 145, 240, 242, 245, 275, 276, 281, 284, 290}
Number of confirmed relapses per year.^{173, 177, 182, 185, 187, 188, 191, 197}

ARR/SEQ (Annualized rate of relapse with sequelae-EDSS/FS):

Sequelae-EDSS/FS corresponded to an increase in EDSS/FS persisting for at least 30 days after the onset of the relapse and followed the same definition that was used previously for a confirmed relapse.^{277, 283}

ARR/SI (Annualized rate of relapse with sequelae-investigator):

Sequelae-investigator were defined as relapses with incomplete neurological recovery at the end of the relapse.^{277, 283}

ARRPA (Patient-based annualized relapse rate):

Number of relapses for each patient divided by the number of years in the study for that patient.²³⁸

ARSVR (Annualized relapse severe/intense rate):

Based on NRS scores as defined by change in NRS score from the peak value before the relapse (0 to 7: mild, 8 to 14: moderate, ≥ 15: severe), relapse duration, and changes in EDSS and NRS scores.²⁰³ Intense relapses were defined as those that exceeded criteria for a moderate relapse (i.e., an EDSS score increase of 1 or 2 points, a 2-point FS change in one or two systems, or 1-point change in four or more systems at the time of confirmed relapse assessment).^{174, 283}

BNBA (Z-score in brief neuropsychological battery composite):

Three-variable composite of domains impaired frequently (ie, learning/memory, information processing) or moderately often (visuospatial abilities) in MS and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) processing rate (ie, number of correct items per second averaged across the 2- and 3-second interstimulus interval presentations).²¹⁶

BSRT (Buschke Selective Reminding Test - Consistent long-term retrieval):

Including measures of sustained attention and concentration. Is a 6-trial verbal list-learning test designed to measure verbal learning and recall from memory over time. The procedure involves reading the patient a list of 12 words and having the patient recall as many words as possible in any order. In each of the following learning trials, only words not recalled on the preceding trial are presented. The patient is then instructed to continue to recall all words from the list, including those not repeated. After 6 list presentations, delayed recall is tested after an 11-minute delay. Scores based on consistent long-term retrieval, the number of words recalled consistently on all subsequent trials without reminding.²⁹³

BSRT – DR (Buschke Selective Reminding Test - Delayed recall):

Including measures of sustained attention and concentration. Is a 6-trial verbal list-learning test designed to measure verbal learning and recall from memory over time. The procedure involves reading the patient a list of 12 words and having the patient recall as many words as possible in any order. In each of the following learning trials, only words not recalled on the preceding trial are presented. The patient is then instructed to continue to recall all words from the list, including those not repeated. After 6 list presentations, delayed recall is tested after an 11-minute delay. Scores based on delayed recall, the number of items recalled from the complete list after an 11-minute delay.²⁹³

BSRT – LS (Buschke Selective Reminding Test - Long-term storage):

Including measures of sustained attention and concentration. Is a 6-trial verbal list–learning test designed to measure verbal learning and recall from memory over time. The procedure involves reading the patient a list of 12 words and having the patient recall as many words as possible in any order. In each of the following learning trials, only words not recalled on the preceding trial are presented. The patient is then instructed to continue to recall all words from the list, including those not repeated. After 6 list presentations, delayed recall is tested after an 11-minute delay. Scores based on long-term storage, the sum of words recalled after 6 repeated trials.²⁹³

CNB – IPM (Z-score change in comprehensive neuropsychological battery performance, information processing/memory):

Broad-spectrum battery comprising measures from the core battery recommended by the National Multiple Sclerosis Society Cognitive Function Study Group as well as additional measures covering cognitive domains of theoretical interest. Learning/recent memory and information processing (cognitive domains most often impaired in MS).²¹⁶

CNB – VA (Z-score change in comprehensive neuropsychological battery performance, verbal abilities/attention span):

Broad-spectrum battery comprising measures from the core battery recommended by the National Multiple Sclerosis Society Cognitive Function Study Group as well as additional measures covering cognitive domains of theoretical interest. Visuospatial abilities and executive functions (domains impaired moderately often).²¹⁶

CNB – VF (Z-score change in comprehensive neuropsychological battery performance, visuospatial abilities/ executive functions):

Broad-spectrum battery comprising measures from the core battery recommended by the National Multiple Sclerosis Society Cognitive Function Study Group as well as additional measures covering cognitive domains of theoretical interest. Verbal abilities and attention span (domains infrequently impaired).²¹⁶

DIC12 (Disability improvement confirmed at 12 weeks):

Reduction from the baseline EDSS score of at least 1.0 point (or 0.5 points if the baseline EDSS score was > 5.5) that was sustained for at least 12 weeks in patients with a baseline EDSS score of at least 2.0.²⁴³

At least a 1-point decrease from baseline in EDSS score, or at least a 15% improvement from baseline in either T25FW, dominant or non-dominant hand 9HPT, or PASAT-3, sustained for 12 weeks or longer.³⁰⁹

DIC24 (Disability improvement confirmed at 24 weeks):

Decrease in EDSS score by 1 point or more, sustained for a consecutive 6-month period, for patients with a baseline EDSS score of at least 2.^{111, 117, 118}

DIC24+ (Disability improvement confirmed at 24 weeks ≥ 20%):

6 months of confirmed ≥ 20% improvement in 9-Hole Peg Test (9-HPT) or the Timed 25-Foot Walk Test (T25FWT).¹⁸⁵

DPC12 (Disability progression confirmed at 12 weeks):

Increase of at least 1.0 point in EDSS score from a baseline score of at least 1.0 or of at least 1.5 points from a baseline score of 0.0 that was sustained for 12 weeks.^{81, 87, 90, 108, 137, 154, 181, 211, 311}

Increase from baseline of at least 1.0 point in the EDSS score (or at least 0.5 points for patients with a baseline EDSS score greater than 5.5) that persisted for at least 12 weeks.^{107, 117, 173, 177, 181, 272, 275, 276, 282, 285, 288}

Increase of at least 1 full step on the EDSS that persisted for at least 3 months.^{132, 135, 136, 164, 269}

Increase in EDSS score of ≥ 1 point if baseline was ≥ 5.5, or increase of 0.5 point if baseline was ≥ 6 and confirmed 3 months later.²⁶¹

Increase of at least 1.0 point compared to baseline if baseline was greater than 1.0, or 1.5 points if baseline was less than or equal to 1.0, that persisted for a minimum of 12 weeks.⁷⁸

Increase in EDSS score of ≥ 1 points (≥ 0.5 points if the baseline score was ≥ 6) that was not associated with a relapse, for at least 3 months.¹⁸⁰

Progression by 1 point on the EDSS scale confirmed at a visit 3 months later without an intervening EDSS value that would not meet the criteria for progression.¹⁶³

Meeting one or more of the following six criteria, sustained for 12 weeks or longer: at least a 1-point increase in EDSS score from a baseline score of 5.5 or less; at least a 0.5-point increase in EDSS score from a baseline score of 6; or at least a 15% worsening from baseline in T25FW, dominant or non-dominant hand 9HPT, or PASAT-3.²⁷⁴

Increase from baseline in EDSS score of at least 1 point (or 0.5 points if baseline EDSS score was ≥ 6.0), confirmed 3 months later with no intervening score lower than the minimum required level.²⁶²

Sustained worsening in EDSS ≥ 1 -point increase confirmed after 3 months.²⁷³

DPC24 (Disability progression confirmed at 24 weeks):

≥ 1.0 point increase in EDSS score if the baseline EDSS score was ≥ 0 (or a ≥ 1.5 point increase if the baseline EDSS score was 0) sustained for a 6-month period.^{81, 84, 85, 86, 108, 111, 116, 149, 238, 312}

1.0 increase in the EDSS from baseline, when baseline ≥ 5.0 ; or an increase of 0.5 from baseline, when baseline ≥ 5.5 , sustained for 6 months.^{92, 197, 220}

Increase in EDSS of at least 1 point sustained for at least 6 months.^{209, 222}

1-point EDSS score increase [1.5 if baseline EDSS 5.0].^{118, 138}

Increase of ≥ 1.0 point on the EDSS persisting for 6 months for patients with baseline EDSS scores of ≤ 4.5 , or a 0.5-point increase for patients with a baseline EDSS score of ≥ 5.0 .^{152, 162}

Increase from baseline of 1 point on the EDSS or at least 0.2 standard deviation on the baseline MSFC or its individual components confirmed on a second examination at least 6 months later.⁹⁹

Progression by 1 point on the EDSS scale confirmed at a visit 6 months later without an intervening EDSS value that would not meet the criteria for progression.¹⁶³

6 months of confirmed EDSS worsening of ≥ 1.5 if baseline EDSS score was = 0, of ≥ 1 if baseline EDSS score was between 1 and 5, and of ≥ 0.5 if baseline EDSS score was ≥ 5 .¹⁸⁵

Increase in EDSS score to ≥ 4 for subjects with baseline EDSS score < 4 confirmed after at least 6 months.¹⁹⁷

Sustained worsening in EDSS ≥ 1 -point increase confirmed after 6 months.²⁷³

EDA (Evidence of disease activity):

Patients who discontinued treatment early with at least one event (i.e. protocol-defined relapse, DCP12, new or enlarging T2 lesion or T1 gadolinium-enhancing lesion)⁵⁹

EDSS-I (Expanded disability status scale score – improved):

Patients with reduction of at least 1 step EDSS score baseline.¹³⁵

EDSS-S (Expanded disability status scale score – stable):

Patients with no change EDSS score baseline.¹³⁵

Patient with a change of no more than half a point.²⁵⁷

EDSS-W (Expanded disability status scale score – worsened):

Patient with an increase of at least one step EDSS score baseline.^{135, 257}

Patients whose conditions worsened by a change of 1.5 EDSS points or more confirmed progression.¹³⁶

Patients with an increase of at least 1.0 point compared to baseline if baseline was greater than 1.0, or 1.5 points if baseline was less than or equal to 1.0, that persisted for a minimum of 12 weeks.⁷⁸

MSFC (Multiple sclerosis functional composite):

Is an additional multidimensional measure of neurologic function in multiple sclerosis.⁸⁴

Is a multidimensional instrument comprising quantitative tests of neurologic performance in 3 critical domains: upper limb coordination and dexterity (9-Hole Peg Test [9-hPT], raw score measured in seconds); ambulation (25-Foot Timed Walking test, raw score measured in seconds); and cognitive function (Paced Auditory Serial Addition Test [PASAT]-3, raw score measured as number of correct responses).¹¹⁹

NEDA-CR (Proportion of patients with No Evidence of Radiological and Clinic Disease Activity):

Absence of the following from EDSS progression, clinical exacerbations and new Gd+ lesions on MRIs performed.⁷⁸

No evidence of clinical or MRI disease activity over the stated time period.⁷⁹

Absence of both clinical [no relapses and no DPC12 over the interval] and MRI [no Gd+ lesions and no new or newly-enlarging T2 hyperintense lesions] disease activity during the respective time periods.^{57, 58, 59, 87}

No relapses, no confirmed DPC12 and no Gd+ lesions or active T2 lesions on MRI scans.^{119, 170}

No evidence of new MRI lesions, relapses and DPC12.²⁶⁵

No relapses, no 3-month confirmed disability progression and no active T2 lesions.²⁵⁵

NEDA-C (Proportion of patients with No Evidence of Clinic Disease Activity):

No relapses and no DPC12 as measured by the Expanded Disability Status Scale (EDSS).^{57, 79, 87, 111, 117, 125, 138, 170, 265}

No relapses and no DPC24.²⁶⁵

Absence both of relapses and sustained accumulation of disability.^{109, 116}

NEDA-CR2 (Proportion of patients with No Evidence of Clinic Disease Activity Mild or Moderate):

No relapses, no 3-month confirmed disability progression and no active T2 lesions with relapses defined as Scripps-assessed moderate and/or severe.²⁵⁵

NEDA-CR3 (Proportion of patients with No Evidence of Clinic Disease Activity Severity)

No relapses, no 3-month confirmed disability progression and no active T2 lesions with relapses defined as Scripps-assessed severe.²⁵⁵

RRD (Relapse-induced residual disability):

Change in EDSS score between pre-relapse and post-relapse assessments.⁹²

SDMT (Multiple sclerosis functional composite – Symbol digit modalities test):

Is designed to measure perceptual processing and attention. The patient is presented a form with a symbol/digit key containing 9 different symbols in the upper boxes paired with numbers (1-9) in the lower boxes. Beneath the key, patients are presented only the symbols, to which they must match the numbers indicated in the key. The patient has 90 seconds to match as many digit/symbol pairs as possible. Scores are the number of correct responses in 90 seconds.²⁹³

The symbol digit modalities test was included as a component of the Multiple sclerosis functional composite for assessment of cognitive processing speed.²⁷³

TDPC (Time to disability progression):

time to the first of two consecutive visits with an increase of at least 1.0 point of the EDSS relative to baseline EDSS.¹⁵⁷

Change in days to confirmed progression on EDSS (10th percentile).¹⁰³

TDPC12 (Time to 12-week confirmed disability progression):

Time from first dose to DPC, defined as a ≥ 1.0 -point increase in EDSS from a baseline baseline EDSS of 1.0 or a ≥ 1.5 -point increase in EDSS from a baseline EDSS of 0, sustained for 12 weeks.¹²⁴

Time to onset of disability progression (EDSS worsening of ≥ 1 -point increase, confirmed after 3 months).²⁶⁶

TDPC24 (Time to 24-week confirmed disability progression):

Time to the onset at least **one point worsening** from baseline EDSS, lasting at least 6 months.²²²

Time to disability progression was calculated as the number of days from randomization until the onset of sustained worsening from baseline EDSS. The onset of sustained worsening could begin on a scheduled study visit or on an unscheduled visit prompted by the development of new symptoms, but the worsening had to persist for at least two scheduled visits 6 months apart, in order to exclude transient fluctuations in clinical status.²¹⁴

Time to onset of disability progression (EDSS worsening of ≥ 1 -point increase, confirmed after 6 months).²⁶⁶

TF (Time to failure):

First occurrence of confirmed relapse or permanent treatment discontinuation whichever came first.²⁸¹

WLGT (Word List Generation Test):

This test measures semantic retrieval and production. The patient is asked to produce, within 60 seconds, as many words as possible beginning with a specified letter, excluding proper names, numbers, and multiple forms of a word. Scores are the sum of admissible responses across 3 trials.²⁹³

Sigla (Nome da sigla): Definição

APÊNDICE VII- DEFINIÇÕES DE MEDIDAS DE DESFECHOS DE SEGURANÇA

AES (Any adverse events):

Any worsening from a patient's pre-study condition deemed clinically significant.²⁵⁹

Any new illness, symptom or unfavourable change in clinical status relative to baseline.²²⁶

Adj-AE per 100 PY is the time adjusted AE incidence rate which can be interpreted as the number of events occurring in 100 patient-years.¹³¹

HYR (Hypersensitivity Reactions):

Hypersensitivity, "allergic reaction" or "anaphylactic/anaphylactoid".²⁰⁰

IARS (Infusion-associated reactions):

Any AE beginning during or within 24 hours after infusion, regardless of relationship to treatment.^{115, 118}

Reactions associated with the infusion as any adverse event beginning during or within 24 h after alemtuzumab infusion.¹¹⁶

Any event occurring within 2 hours after the start of infusion.²⁰⁰

IPISR (Immediate post-injection reaction):

Adverse reaction consisting of one or more of the following symptoms: vasodilatation, chest pain, dyspnea, palpitations, or tachycardia.¹⁹⁷

Adverse events that occurred during or within 24 h of IV infusion of ocrelizumab or placebo and were further categorized by time of occurrence, including during the infusion, 1 h after the infusion (while the patient was still at the clinic), and within 24 h of completion of the infusion (while the patient was not at the clinic). Grade 1: mild, asymptomatic or mild symptoms, clinical or diagnostic observations only, no intervention indicated. • Grade 2: moderate, minimal local or noninvasive intervention indicated, limiting age-appropriate instrumental activities of daily living. • Grade 3: severe or medically significant but not immediately life-threatening, hospitalization or prolongation of hospitalization indicated, disabling, limiting self-care activities of daily living. • Grade 4: life-threatening consequences, urgent medical intervention indicated. • Grade 5: death related to the AE.²⁴⁴

SRAES (Serious adverse events):

According to World Health Organization included death, immediately life-threatening events, hospitalization for an event (excluding MS relapse) or prolongation of hospitalization, severe or permanent disability, congenital abnormality, cancer, study drug overdose, or any other medically significant event in the opinion of the clinician.²⁵⁹

Any untoward medical occurrence that resulted in death, was considered by the investigator to be life-threatening, required hospitalization or prolonged existing hospitalization, resulted in persistent or significant disability or a congenital abnormality/birth defect, or was considered by the investigator to jeopardize the patient's well-being.^{131, 239, 270}

Defined according to the World Health Organization: either life-threatening; requiring or prolonging inpatient hospitalization; causing persistent or significant disability/incapacity, congenital anomaly, or death; or requiring medical/surgical intervention to prevent these outcomes.¹¹²

SRAINFE (Serious any infection event):

Either life-threatening; requiring or prolonging inpatient hospitalization; causing persistent or significant disability/incapacity, congenital anomaly, or death; or requiring medical/surgical intervention to prevent these outcomes.¹¹²

SRIARS (Serious infusion-associated reactions):

Defined as fatal, life-threatening, required or prolonged hospitalization, caused persistent or significant disability/incapacity, congenital anomaly, or required intervention to prevent permanent impairment or damage.¹¹⁵

SVAINFE (Severe any infection event):

Any serious or severe event belonging to the Infections and infestations.¹³¹

TEAES (Treatment-emergent adverse events):

Any adverse event that developed or worsened after the first dose of the study drug and up to 16 weeks following the last dose.²⁴²

Adverse events that started on or after the date of the first dose of study drug, or preceded study day 1 but worsened in severity on or after day 1.²⁶⁶

Sigla (Nome da sigla): Definição

APÊNDICE VIII- DEFINIÇÕES DE MEDIDAS DE FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

BHS (Beck Hopelessness Scale):

Been useful in predicting suicide among psychiatric patients. This scale incorporates twenty items, each rated at two levels, leading to a possible range of scores from 0 to 20.²⁵⁶

CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression Rating Scale):

Has been shown to measure depressive symptoms, not merely general psychological distress. total of 20 items, each of which is rated on a four point scale, with a minimum score of zero and a maximum score of 60.²⁵⁶

EQ-5D (EuroQoL 5 dimension health utility):

Consists of five sets of three statements pertaining to specific health states (mobility, self-care, pain, usual activities, and anxiety/depression). Using UK weights, scores range from -0.59 (worse than death) to 1.0 (perfect health), and worsening of 0.074 points is considered clinically meaningful.⁸²

EQ-5D-VAS (EuroQoL 5 dimension health utility visual analogue scale):

The EQ-5D also includes a visual analog scale (VAS), a 20-centimeter vertical scale with endpoints labeled "Best imaginable health state" and "Worst imaginable health state." It provides a single number measure of overall health status, with scores ranging from 0 (worst) to 100 (best). Worsening of 5.5 points is considered clinically meaningful.⁸²

Is a validated, standardized, generic measure in which patients mark their self-rated current health status on a vertical scale ranging from 0 (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state). A conservative approximation of what constitutes a clinically meaningful change in EQ-VAS scores for patients with RRMS is 0.5 SD. The EQ-VAS was administered at baseline, every 6 months during the core study and Year 1 of the extension period, and every 12 months thereafter.¹²⁰

FAMS-T (Functional Assessment in Sclerosis Multiple Total):

Is a validated, patient-reported, MS-specific, multicomponent, QoL questionnaire Total score is the sum of 44 scored items from six clinically relevant scales: mobility, symptoms, emotional well-being, general contentment, thinking and fatigue, and family/social well-being. Total scores range from 0 to 176, with higher scores representing better functioning.^{114, 120}

GHQ (General Health Questionnaire):

Generates four subscales: somatic symptoms, anxiety and insomnia, social dysfunction and severe depression. Each item on the GHQ has four response categories. In this analysis, a binary approach to scoring (one point for each item rated 'Worse than Usual' or 'Much Worse than Usual') was adopted rather than the alternative Likert approach.²⁵⁶

MSIS-29 (29-item Multiple Sclerosis Impact Scale):

29-item MSIS-29 questionnaire was used to assess patient-reported impact of MS on physical well-being and psychological well-being. Responses were scored using a five-point Likert scale range, with higher aggregate scores corresponding to greater impact on well-being.¹⁹⁹

MSIS-29 PH (29-item Multiple Sclerosis Impact Scale - physical health):

developed and validated to examine the physical and psychological impact of MS. It consists of a 20-item subscale measuring physical impact and a 9-item subscale measuring psychological impact. Scores on each subscale range from 0 (best) to 100 (worst). On the physical subscale, worsening of 7.5 points is considered clinically meaningful, whereas on the psychological subscale, worsening of 6.25 points could be considered clinically meaningful based on the standard error of measurement estimated from ADVANCE study data.⁸²

MSIS-29 PS (29-item Multiple Sclerosis Impact scale - psychological health):

developed and validated to examine the physical and psychological impact of MS. It consists of a 20-item subscale measuring physical impact and a 9-item subscale measuring psychological impact. Scores on each subscale range from 0 (best) to 100 (worst). On the physical subscale, worsening of 7.5 points is considered clinically meaningful, whereas on the psychological subscale, worsening of 6.25 points could be considered clinically meaningful based on the standard error of measurement estimated from ADVANCE study data.⁸²

MSQ (Medication Satisfaction Questionnaire):

a clinician-administered, single-item, seven-point Likert scale questionnaire, with a one-point change considered clinically meaningful. The responses 'Somewhat satisfied', 'Very satisfied', and 'Extremely satisfied'.²⁵⁰

MSQOL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54 questionnaires):

Is a 54-item questionnaire that measures 12 domains: physical function, role limitations-physical, role limitations-emotional, pain, emotional well-being, energy, health perceptions, social function, cognitive function, health distress, overall QoL and sexual function.¹²¹

This scale is composed of the Short Form 36-item Health Survey and 18 disease-specific items. This 54-item self-reported questionnaire measures both mental and physical health.²³⁷

MSQOL-54 MH (Multiple Sclerosis Quality of Life-54 questionnaires - Mental health composites):

The Physical Health (PH) composite consists of eight subscales: Physical function, Health perceptions, Energy/fatigue, Role limitations due to physical problems, Pain, Sexual function, Social function, and Health distress, could have the value of 0–100 with higher values indicating better QOL.²³⁷

MSQOL-54 PH (Multiple Sclerosis Quality of Life-54 questionnaires - Physical health composites):

The Mental Health (MH) composite consists of five subscales: Health distress, Overall QOL, Emotional well-being, Role limitations due to emotional problems, and Cognitive function, could have the value of 0–100 with higher values indicating better QOL.²³⁷

SF-12 MCS (12-item Short Form Health Survey - Mental Component Summary):

The SF-12 measures patients' HRQoL in eight domains: physical functioning, role-physical, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role-emotional, and mental health. Results of the SF-12 are expressed in terms of two aggregate scores: the Physical Component Summary and Mental Component Summary. Both are based on t-scores designed to have a mean score of 50 and standard deviation of 10 in the general US population, with higher scores indicating better health.⁸²

SF-12 PCS (12-item Short Form Health Survey -Physical Component Summary):

The SF-12 measures patients' HRQoL in eight domains: physical functioning, role-physical, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role-emotional, and mental health. Results of the SF-12 are expressed in terms of two aggregate scores: the Physical Component Summary (PCS) and Mental Component Summary (MCS). Both are based on t-scores designed to have a mean score of 50 and standard deviation of 10 in the general US population, with higher scores indicating better health.⁸²

SF-36 (36-Item Short Form Survey Physical Functioning and General Health Perceptions):

It comprises 36 items organized into eight scales, typically combined into two summary measures: the mental component summary and the physical component summary. Higher global scores represent better QoL; healthy population norms: mean = 50, standard deviation (SD) = 10. Clinically meaningful worsening and improvement on the summary measures were defined as ≥ 5 -point decrease and increase from baseline norm-based scores, respectively.^{114, 120}

SF-36 MCS (36-Item Short Form Survey Physical Functioning and General Health Perceptions - Mental Component Summary):

The mental component summary (an aggregate score comprising the eight scales emphasizing the mental health, role-emotional, social functioning, and vitality [i.e. energy level/tiredness] scales).^{114, 120}

SF-36 PCS (36-Item Short Form Survey Physical Functioning and General Health Perceptions - Physical Component Summary):

The physical component summary (an aggregate of the eight scales emphasizing the physical function, role-physical, bodily pain, and general health scales).^{114, 120}

TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - Global Satisfaction subscale score):

Was used to assess patient-reported perceptions of convenience (items 4–6) and overall satisfaction (items 1–3), with higher scores representing more positive perceptions.¹⁹⁹

Sigla (Nome da sigla): Definição